

Abteilung für Handchirurgie, Plastische Chirurgie und Ästhetische Chirurgie

Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Riccardo E. Giunta

Die Injektion von mikrobiellen Collagenasen aus *Clostridium histolyticum* zur  
Therapie des Morbus Dupuytren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adrian Heinrich Pototschnig

aus

Klagenfurt

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichtersteller:

Prof. Dr. Riccardo Giunta

Mitberichtersteller:

PD Dr. Markus Reinholz

PD Dr. Elias Volkmer

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. med. Elias Volkmer

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

10.06.2021

Gewidmet meinen Eltern

## **INHALTSVERZEICHNIS:**

|  |       |
|--|-------|
| Abkürzungsverzeichnis                                | 7     |
| 1. Einleitung  | 8-9   |
| 1.1. Anatomie  | 9-20  |
| 1.1.1. Knochen                                       | 9-10  |
| 1.1.2. Gelenke                                       | 10-11 |
| 1.1.3. Bewegungsumfang                               | 11-12 |
| 1.1.4. Muskulatur                                    | 12-14 |
| 1.1.5. Nerven  | 14    |
| 1.1.6. Arterien                                      | 15    |
| 1.1.7. Venen   | 15-16 |
| 1.1.8. Lymphatisches System                          | 16    |
| 1.1.9. Palmare Faszie                                | 16-20 |
| 1.2. Dupuytren'sche Kontraktur                       | 20-27 |
| 1.2.1. Historie                                      | 20-22 |
| 1.2.2. Epidemiologie                                 | 22-24 |
| 1.2.3. Ätiologie und Pathophysiologie                | 24-27 |
| 1.2.4. Klassifikation                                | 27    |
| 1.2.5. Klinische Untersuchung                        | 27    |
| 1.3. Therapieoptionen                                | 28-33 |
| 1.3.1. Fasziotomie / Fasziektomie / Aponeurektomie   | 28-29 |
| 1.3.2. Perkutane Nadelfasziotomie (PNF, „Needeling“) | 29-30 |
| 1.3.3. Enzymatische Lyse                             | 30-32 |
| 2. Zielsetzung                                       | 32-33 |
| 3. Methoden und Patienten                            | 33-48 |

|   |       |
|---|-------|
| 3.1. Herstellerangaben  | 33-42 |
| 3.1.1. Das Medikament (Xiapex ®)  | 33-36 |
| 3.1.2. Anwendung  | 36-38 |
| 3.1.3. Injektion  | 39-40 |
| 3.1.4. Zwischenbehandlung   | 40-41 |
| 3.1.5. Strangdurchbrechung (Cordbreaking)                                       | 41-42 |
| 3.1.6. Nachbehandlung   | 42    |
| 3.2. Patienten  | 42-46 |
| 3.3. Therapie   | 46-48 |
| 3.3.1. Allgemeines Therapieregime   | 46-48 |
| 3.3.2. Statistische Methodik  | 48    |
| 4. Ergebnisse   | 49-59 |
| 4.1. MCP-Gelenke  | 49    |
| 4.2. PIP-Gelenke  | 49    |
| 4.3. Kombinierte Kontrakturen (MCP-Gelenk und PIP-Gelenk)                       | 49    |
| 4.4. Y-Stränge  | 49-50 |
| 4.5. 6-Monats Follow-up MCP-Gelenke   | 50-52 |
| 4.6. 6-Monats Follow-up PIP-Gelenke   | 52-53 |
| 4.7. 6-Monats Follow-up kombinierte Kontrakturen<br>(MCP-Gelenk und PIP-Gelenk) | 53-58 |
| 4.8. Komplikationen und unerwünschte Wirkungen                                  | 59    |
| 5. Diskussion   | 59-75 |
| 5.1. Therapieverfahren  | 59-51 |
| 5.2. Komplikationen   | 61-63 |
| 5.3. Klinische Ergebnisse   | 63-70 |
| 5.4. Gesundheitsökonomische Aspekte   | 70-72 |

|   |       |
|---|-------|
| 5.5. Nachbehandlung                           | 73-74 |
| 5.6. Auswahl des richtigen Therapieverfahrens | 74-75 |
| 6. Zusammenfassung                            | 75-76 |
| 6.1. Zusammenfassung                          | 75-76 |
| 6.2. Ausblick                                 | 76    |
| 7. Literaturverzeichnis                       | 77-86 |
| 8. Offenlegung                                | 87    |
| 9. Danksagung                                 | 88    |

## **Abkürzungsverzeichnis:**

A. = Arteria

Aa. = Arteriae

Abb. = Abbildung

al. = aliud

bzw. = beziehungsweise

ca. = circa

cm = Zentimeter

DIP = distalinterphalangeal

ggf. = gegebenenfalls

kDa = kilo Dalton

M. = Morbus

M. = Musculus

MCP = metacarpophalangeal

Mm. = Musculi

mm = Millimeter

N. = Nervus

Nll. = Nodus lymphaticae

PIP = proximalinterphalangeal

PNF = perkutane Nadelfasziotomie

R. = Ramus

Rr. = Rami

® = registered trademark

U.S.A. = United States of America

V. = Vena

Vv. = Venae

° = Grad

% = Prozent

## **1. Einleitung:**

Das Krankheitsbild des Morbus Dupuytren wurde vor über 400 Jahren zum ersten Mal beschrieben [1]. Kennzeichnend sind derbe palmare Strang -und Knotenbildungen, die im Verlauf zu Beugekontrakturen der betroffenen Strahlen führen [1].

Seitdem wurde die Erkrankung weltweit intensiv erforscht. Die Prävalenz ist stark von Alter und Ethnie abhängig. Besonders gehäuft sind Menschen kaukasischer Abstammung im fortgeschrittenen Lebensalter betroffen. Alleine in Deutschland sind schätzungsweise 1,9 Millionen Menschen erkrankt [2]. Die Ausprägung der Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen können je nach Stadium individuell sehr unterschiedlich ausfallen. Bei multiplen oder ausgeprägten Kontrakturen geht die Erkrankung teilweise mit einem erheblichen Leidensdruck für die betroffenen einher, da sie zu erheblichen Einschränkungen bei Alltagstätigkeiten führt [3].

Präventive Maßnahmen sind nicht bekannt und die genaue Pathophysiologie ist bis heute nicht erforscht. In der klinischen Medizin liegt der Fokus daher aktuell auf der Therapie der Erkrankung. Chirurgische Therapieverfahren sind seit über 200 Jahren bekannt und unterliegen in Technik und Ausführung einer ständigen Weiterentwicklung [4]. Ergänzend kann die Erkrankung im Frühstadium oder zur Rezidivprophylaxe strahlentherapeutisch behandelt werden [5].

Mit der Erforschung mikrobieller Collagenasen aus *Clostridium histolyticum* zur enzymatischen Lyse der Kontrakturstränge wurde nach langer Zeit ein völlig neuartiges und vom Wirkungsprinzip grundverschiedenes Therapieverfahren entdeckt [6]. Um die Patienten in Zukunft dem besten Therapieverfahren zuführen zu



können, ist es erforderlich die Effektivität und Sicherheit der Collagenasetherapie im klinischen Einsatz zu überprüfen.

### **1.1. Anatomie:**

Die Anatomie der Hand ist insgesamt als eine der komplexesten Regionen im menschlichen Körper anzusehen. Zum besseren Verständnis der morphologischen Ausprägungen und Pathologie des Morbus Dupuytren ist daher ein Exkurs in die Anatomie notwendig.

#### **1.1.1. Knochen:**

Die Knochen der Hand werden in Handwurzelknochen, Mittelhandknochen und Fingerknochen eingeteilt [7], [8].

Die sieben Handwurzelknochen (Ossa carpi) bilden zwei Reihen. Die erste (proximale) Reihe bilden das Kahnbein (Os scaphoideum; historisch auch Os naviculare), welches mit dem distalen Radius artikuliert, das Mondbein (Os lunatum) und das Dreieckbein Os triquetrum. Einen Sonderfall stellt das Erbsenbein (Os pisiforme) dar. Es wird als Sesambein angesehen und vermindert die Reibung der Sehne des Musculus flexor carpi ulnaris. Zudem verbessert es biomechanisch die Drehwirkung der Muskulatur auf die Gelenke. Es artikuliert mit dem Os triquetrum [7], [8]. Die zweite (distale) Reihe der Handwurzelknochen besteht von radial nach ulnar aus dem großen Vieleckbein (Os trapezium), dem kleinem Vieleckbein (Os trapezoideum), dem Kopfbein (Os capitatum) und dem Hakenbein (Os hamatum). Am Hakenbein imponiert als namensgebender Fortsatz der Hamulus ossis hamati [7],[8]. An der Hohlhandseite der Hand zeigt sich eine durch die konvexe Anordnung der Handwurzelknochen bedingte Längsrinne (Sulcus carpi) [7], [8].

Es gibt fünf Mittelhandknochen (Ossa metacarpalia oder Ossa metacarpi). Diese sind kleine Röhrenknochen die in drei Teile gegliedert werden. Das proximale Ende wird

als Basis metacarpalis bezeichnet; der Mittelteil als Corpus metacarpale und der distale Teil bzw. der Kopf als Caput metacarpale. An der Basis bilden die Ossa metacarpalia die Verbindung zu der distalen Reihe der Handwurzelknochen. Regelhaft zeigen sich an den Mittelhandknochen in den Beugeseiten oder Gelenkkapseln eingelagerte Sesambeine (Ossa sesamoidea). Vor allem am Daumen, wo zwischen zwei Sesambeinen die Sehne des M. Flexor pollicis longus verläuft [7], [8].

Der Daumen (Pollex) besteht aus zwei Fingerknochen (Ossa digitorum manus oder Phalanges). Zeigefinger (Index), Mittelfinger (Digitus medius), Ringfinger (Digitus anularis) und Kleinfinger (Digitus minimus) bestehen aus drei Fingerknochen. Die Fingerknochen gliedern sich in ein Fingergrundglied (Phalanx proximalis), ein Fingermittelglied (Phalanx media) und ein Fingerendglied (Phalanx distalis) [7], [8].

### **1.1.2. Gelenke:**

Am Handgelenk (Articulatio manus) unterscheidet man zwischen einem proximalen und einem distalen Handgelenk [7], [8]. Das proximale Handgelenk wird von auf der Pfannenseite vom distalen Radius und dem Discus articularis und auf der Kopfseite von den proximalen Handwurzelknochen gebildet. Funktional ist es ein Ellipsoidgelenk. Die Ulna steht nur in Beziehung zum Discus articularis [7], [8]. Das distale Handgelenk (Articulatio mediocarpalis) besteht aus den proximalen Handwurzelknochen und den distalen Handwurzelknochen. Funktionell ist es als verzahntes Scharniergelenk zu betrachten. Radius, Ulna, Handwurzelknochen und Mittelhandknochen sind über Bänder miteinander verbunden [7], [8].

Die Handwurzel-Mittelhandgelenke (Articulationes carpometacarpales) sind straffe Gelenke (Amphiarthrosen) welche kaum Bewegung zulassen [7], [8].

Das erste Carpometacarpalgelenk (Daumenwurzelgelenk oder Articulatio

carpometacarpalis pollicis) zwischen dem Os Trapezium und den dem Os metacarpale I ist ein Sattelgelenk [7], [8].

Die Fingergelenke gliedern sich in ein Grund-, Mittel- und Endgelenk [7], [8].

Das Grundgelenk (Metacarpophalangealgelenk) befindet sich zwischen den Mittelhandknochen und den Grundphalangen. Fingergrundgelenke (Articulationes metacarpophalangeales II-V) sind als eingeschränkte Kugelgelenke anzusehen [7], [8].

Das Mittelgelenk (proximales Interphalangealgelenk) befindet sich zwischen den Grund- und Mittelphalangen. Die Mittelgelenke (Articulationes interphalangeales proximales) sind Scharniergelenke, welche extendiert und flektiert werden können [7], [8].

Das Endgelenk (distales Interphalangealgelenk) befindet sich zwischen Mittel- und Endphalanx. Die Endgelenke (Articulationes interphalangeales distales) sind ebenfalls Scharniergelenke welche Extension und Flexion erlauben [7], [8].

Eine Ausnahme bildet der Daumen. Auf Grund des fehlenden Mittelgliedes hat er kein Mittelgelenk. Das Grundgelenk und das Interphalangealgelenk sind Scharniergelenke. Diese können flektiert und extendiert werden [7], [8].

### **1.1.3. Bewegungsumfang:**

Im ersten Carpometacarpalgelenk finden Ab- und Adduktion (Ab- und Anspreizen), Opposition (Gegenüberstellung des Daumens gegenüber den anderen Fingern) und Reposition (Zurückstellung) des Daumens statt [7], [8]. Die Opposition ist eine kombinierte Bewegung aus Abduktion, Flexion und Adduktion und beträgt nicht mehr als 50-60°. Für die Opposition zeichnen sich der M. opponens pollicis, M. abductor pollicis und M. flexor pollicis brevis verantwortlich; für die Reposition der M. abductor pollicis longus. Die Beugung erfolgt durch den M. flexor pollicis longus, den M. flexor

pollicis brevis, den M. abductor pollicis brevis und den M. adductor pollicis. Die Streckung erfolgt durch den M. Extensor pollicis longus, den M. extensor pollicis brevis und den M. abductor pollicis longus. Die Abduktion wird vom M. abductor pollicis longus, dem M. abductor pollicis brevis und dem M. flexor pollicis brevis ausgeführt; die Adduktion durch den M. adductor pollicis, M. opponens pollicis, M. Extensor pollicis longus und M. interosseus dorsalis primus [7], [8].

Die Fingergrundgelenke erlauben eine Beugung, Streckung, Abduktion und Adduktion der Finger [7], [8]. Die Spreizung wird durch die kräftigen Seitenbänder (Lig. Collateralia) insbesondere in Flexion stark eingeschränkt. An der Beugung der Finger 2-4 sind der M. flexor digitorum superficialis und der M. Flexor digitorum profundus beteiligt. Die Streckung wird vom M. Extensor digitorum, den Mm. Lumbricales und den Mm. Interossei ausgeführt. Die kraftvollen Bewegungen der Finger 2-5 werden von den Sehnen der Unterarmmuskeln ausgeführt, die feinen von den kurzen Handmuskeln [7], [8].

#### **1.1.4 Muskulatur:**

Die Muskeln des Unterarms teilen sich in drei Gruppen. Die radialen Extensoren sind Streckermuskeln im Bereich des Radius. Es gibt oberflächliche und tiefe dorsale Extensoren [7], [8]. Die Flexoren sind palmar- und ulnarseitige Beugermuskeln die eine oberflächliche, mittlere und tiefe Schicht bilden [7], [8]. Anatomisch begrenzt die Ulna Flexoren und Extensoren. Klassifiziert werden die Muskeln nach ihrer Wirkung am Handgelenk. Die radialen Extensorengruppe besteht aus dem M. brachioradialis, dem M. Extensor carpi radialis longus und dem M. extensor carpi radialis brevis. In der oberflächlichen Schicht der dorsalen Extensorengruppe liegen der M. Extensor digitorum, der M. Extensor digiti minimi und der M. Extensor carpi ulnaris. In der tiefen Schicht liegen der M. supinator, der M. abductor pollicis longus, der M.

Extensor pollicis longus, der M. Extensor pollicis brevis und der M. extensor indicis [7], [8]. Die oberflächliche Schicht der Flexorengruppe besteht aus dem M. pronator teres, dem M. Flexor carpi radialis, dem M. palmaris longus und dem M. flexor carpi ulnaris. Die mittlere Schicht bildet der M. flexor digitorum superficialis. Die tiefe Schicht wird gebildet vom M. flexor digitorum profundus, dem M. flexor pollicis longus und dem M. pronator quadratus [7], [8]. Die Unterarmmuskeln werden umhüllt von der Fascia antebrachii [7], [8]. Diese Faszie ist im Handwurzelbereich ringfaserig verstärkt und bildet zwei Haltebänder. Das dorsale Retinaculum Extensorum und das palmare Retinaculum flexorum. Die beiden Retinacula halten die langen Unterarmsehnen in ihrer Lage. Dorsale und palmare Sehnenscheiden (Vaginae synoviales) verhindern die Reibung der Sehnen im Bereich der Retinacula. Unter den Retinacula liegen in den Sehnenfächern die Sehnenscheiden der Unterarmmuskeln [7], [8]. Dorsalseitig sind dies im ersten Sehnenfach der M. abductor pollicis longus und der M. extensor pollicis brevis; im zweiten der M. extensor carpi radialis longus und der M. Extensor carpi radialis brevis.; im dritten der M. extensor pollicis longus; im vierten der M. extensor digitorum und der M. extensor indicis; im fünften der M. extensor digiti minimi und im sechsten der M. extensor carpi ulnaris [7], [8].

Palmarseitig liegt der Karpaltunnel (Canalis carpi) durch den die neun Sehnenscheiden ziehen. Eine Sehne des M. flexor pollicis longus und die jeweils vier Sehnen des M. Flexor digitorum superficialis und des M. Flexor digitorum profundus. Die Sehnen des M. flexor digitorum superficialis und profundus werden im Fingerbereich von den digitalen Sehnenscheiden umhüllt. Die kurze Sehnenscheide des M. Flexor carpi radialis liegt radialseitig und außerhalb des Canalis carpi [7], [8]. Die Muskeln der Hand selbst werden in Hohlhandmuskeln, Daumenballenmuskeln (Thenarmuskeln) und Kleinfingerballenmuskeln (Hypothenarmuskeln) eingeteilt [7], [8]. Die Hohlhandmuskeln sind die Mm. Lumbricales und die Mm. Interossei dorsales

et palmares. Die Daumenballenmuskeln sind der M. abductor pollicis brevis, der M. opponens pollicis, der M. flexor pollicis brevis (Caput superficiale et Caput profundum) und der M. abductor pollicis [7], [8]. Die Kleinfingerballenmuskeln sind der M. palmaris brevis, der M. abductor digiti minimi, der M. flexor digiti minimi brevis und der M. opponens digiti minimi [7], [8].

#### **1.1.5. Nerven:**

Die Radices anteriores der Spinalnerven C5-Th1 bilden den Plexus brachialis [7], [8]. Dieser wird topographisch-anatomisch in einen Pars supraclavicularis und einen Pars infraclavicularis eingeteilt. Aus den Rami anteriores von C5-Th1 gehen drei Primärstränge hervor. Der Truncus superior (C5-C6), der Truncus medius (C7) und der Truncus inferior (C8-Th1) [7]. Diese Primärstränge teilen sich jeweils in einen ventralen und dorsalen Ast. Die Äste bilden im weiteren Verlauf drei Fasciculi. Der Fasciculus posterior besteht aus den drei dorsalen Ästen der drei Trunci. Der Fasciculus lateralis besteht aus den ventralen Ästen des Truncus superior und Truncus medius. Der Fasciculus medialis besteht aus dem ventralen Ast des Truncus inferior. Von den drei Fasciculi gehen sieben Nerven ab [7], [8]. Für die Sensibilität und Greiffunktion der Hand wesentlich sind davon der N. medianus, der N. ulnaris und der N. radialis. Der N. medianus innerviert die Unterarmbeuger, der N. radialis die Ober- und Unterarmstrecker und der N. ulnaris die Muskeln des Kleinfingerballens die Muskeln des Daumenballens, welche nicht vom N. medianus innerviert werden. Der N. Medianus gibt im Handbereich mehrere Äste ab (R. communicans cum nervo ulnae, Nn. Digitales palmares communes I-III und die Nn. Digitales palmares proprii. Aus dem N. ulnaris gehen im Handbereich der R. profundus, der R. superficialis und die Nn. Digitales palmares proprii ab [7], [8].

### **1.1.6. Arterien:**

Die Blutversorgung der Hand erfolgt über die Arteria radialis und die A. ulnaris [7], [8].

Die A. ulnaris ist kräftiger und läuft an der ulnaren Seite des Unterarms zusammen mit dem N. ulnaris an der radialen Seite des M. flexor carpi ulnaris zur Handwurzel. Sie verläuft radial des Os pisiforme über das Retinaculum flexorum unter der Aponeurosis palmaris zur Hohlhand und endet dort im Arcus palmaris superficialis. Der Arcus palmaris superficialis liegt bogenförmig unter der Palmaraponeurose und den Sehnen der langen Fingerflexoren und gibt eine Arteria digitalis palmaris propria für den Kleinfinger und drei Aa. Digitales palmares communes, welche sich in je zwei Aa. Digitales palmares propriae gabeln, ab. Die A. ulnaris versorgt die 3 ½ Finger der ulnaren Handseite [7], [8].

Die A. radialis verläuft um das Os Trapezium zur lateralen Seite des Handrückens durch die Tabatiere. Nach dem Durchtritt durch den M. Interossei posterior I verläuft sie zwischen dem Os metacarpale I und II zur palmaren Hohlhandseite und endet am Arcus palmaris profundus, den sie zusammen mit einem kleinen Ast (R. palmaris profundus) der A. ulnaris bildet. Dieser liegt, wie der R. profundus des N. ulnaris, unter den Sehnen der Flexoren. Drei oder vier Aa. Metacarpales palmares entspringen dem Arcus palmaris profundus und anastomosieren mit den Aa. digitales palmares communes aus der A. ulnaris über die Rr. perforantes [7], [8].

### **1.1.7 Venen:**

An der oberen Extremität unterscheidet man zwischen oberflächlichen (epifaszialen Venen) und tiefen (subfaszialen) Begleitvenen (Vv. Comitantes.) [7], [8]. Im Handbereich liegen dorsal und palmar je ein Venennetz (Rete venosum dorsale manus). Dorsal findet der Abfluss in die zwei großen epifaszialen Venen V. cephalica

und V. basilica statt, die das venöse Blut weiter nach proximal führen, wo diese in die V. axillaris bzw. eine der beiden Vv. Brachiales einmünden. Die subfaszialen Venen laufen begleitend zu den Arterien [7], [8].

### **1.1.8 Lymphatisches System:**

Man unterscheidet zwischen oberflächlichen (Vasa lymphatica superficiala) und tiefen Lymphgefäßen (Vasa lymphatica profunda), die untereinander kommunizieren [7], [8]. Die oberflächlichen Lymphbahnen laufen in der Subkutis begleitend zur Vena Cephalica und Vena basilica bis zur Ellenbeuge. Proximal des Ellbogens finden sich zwei Lymphknoten (Nll. cubitales supratrochleares) [7], [8]. Danach verlaufen die Lymphgefäße zum größten Teil entlang der V. basilica bis zu den in der Achselhöhle gelegenen Lymphknoten. Entlang der Arterien und Venen der oberen Extremität verlaufen die tiefen Lymphbahnen. Auf diesen Lymphbahnen liegen in der Ellenbeuge die Nll. Cubitales und die Nll. Brachiales im Oberarm. Ca. 20-50 Lymphknoten liegen in der Achsel (Nll. axillares). Sie sind netzartig zu einem Geflecht (Plexus lymphaticus axillaris) verbunden. Die Nll. axillares werden unterteilt in die Nll. axillares centrales, die in der Achselhöhle in der Nähe der Nn. Intercostobrachiales liegen. Die Nll. Axillares laterales liegen der A. axillaris an. Die Nll. Axillares pectorales und Nll. Axillares interpectoriales finden sich am Ober- und Unterrand des M. pectoralis minor. Die Nll. Subscapulares finden sich in der Nähe der A. subscapularis. Von den Lymphknoten des Plexus lymphaticus axillaris läuft die Lymphe über die Nll. Axillares apicales über den Truncus subclavius dexter bzw. sinister entlang der V. subclavia rechts in den Ductus lymphaticus dexter bzw. links in den linken Venenwinkel (V. jugularis interna und V. subclavia) [7], [8].

### **1.1.9. Palmare Faszie:**

Die Einteilung der palmodigitalen Faszie erfolgt in die 4 Kompartimente der



midpalmaren Faszie, der Thenarfaszie, der Hypothenarfaszie und der digitalen Faszie [8],[9]. Beim Morbus Dupuytren sind vor allem die midpalmare Faszie und die Digitalfaszie von Bedeutung. Die midpalmare Faszie wird in einen tiefen und einen oberflächlichen Anteil unterteilt. Für den Morbus Dupuytren ist vor allem die oberflächliche Schicht von Bedeutung. Vereinfacht imponiert das obere Blatt der Palmaraponeurose als Dreieck, dessen Spitze zur Sehne des M. palmaris longus ausgerichtet ist [8],[9]. In der Literatur wird die midpalmare Aponeurose teilweise aber nicht als Ausläufer der Palmaris longus Sehne angesehen, da dieser Muskel nur bei ca. 70% der Menschen bilateral ausgeprägt ist, das obere Blatt der midpalmaren Aponeurose aber in jedem Fall angelegt ist [9]. Die Fasern des Blattes folgen einer proximalen Ausrichtung hin zur Unterarmfaszie. Die Ausbildung einer Dupuytren'schen Kontraktur ist auch bei einem nicht angelegtem M. palmaris longus möglich [9]. Die midpalmare Faszie ist aus longitudinalen, transversalen und vertikalen Faserbündel aufgebaut. Der Beginn und die Insertion der longitudinalen Fasern liegt im Bereich des Retinaculum musculorum flexorum. Im Bereich der Fingerbeugesehnen liegen die Fasern oberflächlich und parallel zu diesen. Die distale Insertion der longitudinalen Fasern folgt drei Optionen [9]. Eine Möglichkeit ist die Insertion in die palmare Hautdecke vor der proximalen palmaren Querfalte, zwischen den palmaren Querfalten und nach der distalen palmaren Querfalte. Bei der zweiten Option strahlen die longitudinalen Fasern in die paratendinösen Septen ein. Bei der dritten Option laufen distale longitudinale Fasern in die Interdigitalräume aus [9].

Bei den transversalen Fasern unterscheidet man zwischen proximalen und distalen Fasern [9]. Gängige Bezeichnungen für die proximalen Fasern sind „superficial transverse palmar ligament“, „proximal transverse ligament“ oder „Schoog-Band“ [9]. Diese Fasern bleiben normalerweise von der Krankheit ausgespart. Die distale

Begrenzung liegt im Bereich der distalen palmaren Querfalte. Die Gefäß-Nervenbündel werden proximal der distalen palmaren Querfalte von den transversalen Fasern geschützt. Bei der Therapie können somit die longitudinalen Fasern, die proximal der distalen palmaren Querfalte liegen durchtrennt werden, ohne dass das Gefäß-Nervenbündel gefährdet ist. Im Bereich distal der distalen palmaren Querfalte ist das Gefäß-Nervenbündel nicht mehr durch die transversalen Fasern geschützt, weshalb hier Vorsicht bei jeglicher Intervention geboten ist [9]. Proximal wird das Scoog-Band vom Arcus palmaris superficialis begrenzt und beträgt eine variable Breite von 1-5 cm [9].

Nach Bourgery und Jakob wird der Großteil des „transverse subcutaneous band“ von den distalen Anteilen der transversalen Fasern gebildet welche oberflächlich im Basisbereich der proximalen Phalangen kreuzen [9]. Trivialnamen sind „Natatory ligament“ (= „Schwimmband“) nach Brown oder „distal transversal ligament“ [9]. Der Befall dieser Strukturen von der Dupuytren'schen Krankheit wirkt sich insbesondere auf die Spreizfähigkeit der Finger aus [9]. Der an den A1-Ringbändern anliegende Komplex reicht vom radialseitigen MCP-Gelenk des Zeigefingers bis zum ulnarseitigen MCP-Gelenk des Kleinfingers und den Interdigitalfalten [9]. Allen Fingern gemeinsam ist, dass die Beugesehnen und das Gefäß-Nervenbündel von diesen Fasern bedeckt werden [9]. Eine Besonderheit ist die Fortsetzung der Fasern an der Zeigefingerbasis, wo sie bis in die erste Zwischenfingerfalte reichen und dort das „Grapow-Band“ [10] bilden und die Aufteilung der Fasern an der Kleinfingerbasis, wo sie über dem ulnaren Gefäß-Nervenbündel und dem M. abductor minimi verlaufen [9]. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die transversalen Fasern in ihrem Aufbau selbst dreidimensional angeordnet sind und nicht ausschließlich einem streng transversalen Verlauf folgen [9].

Teilweise ausgehend von den longitudinalen Fasern der midpalmaren Faszie und

nach Passage der transversalen Fasern distal des Arcus palmaris superficialis imponieren in palmodorsaler und proximodistaler Ausrichtung die vertikalen Fasern [9]. Diese vertikalen Fasern bilden 8 Septen die beidseitig parallel zu den Beugesehnenapparaten der Langfinger ausgerichtet sind. Die durch diese Anordnung bedingten longitudinalen Kompartimente enthalten entweder die Gefäßnervenbündel und Musculi lumbricales oder die Beugesehnen [9].

Die Fingerfaszie hat bei der Dupuytren'schen Kontraktur große Bedeutung, da Kontrakturen an den Fingern die Patienten im Allgemeinen stärker beeinträchtigen und außerdem die Rezidivraten bei Kontrakturen an den Fingern im Vergleich zu Kontrakturen der Hohlhand erhöht sind. Thomaine erbrachte 1965 an Schnitten fetaler Hände den Nachweis kontinuierlich darstellbarer anatomischer Strukturen distal der MCP-Gelenke. Die Gefäßnervenbündel der Finger werden von ovalären Faszienblättern umhüllt. Volarseitig verbindet ein Faszienblatt diese mit den Beugesehnnenscheiden. Dorsalseitig werden die ovalären Hüllen durch ein weiteres Faszienblatt verbunden. Folglich entsteht daraus eine durchgehende zirkuläre Verbindung. Der Übergang des dorsalen und volaren Verbindungsblattes wird nach Thomaine als retrovaskuläres Fingerband benannt. Es steht in Bezug den Verbindungsbereichen der dorsalen und volaren Hautareale [9].

Eine spezielle anatomische Untersuchung der Palmaraponeurose führten Stecco et al durch [11]. Sie untersuchten an Hand von Leichenpräparaten aus dem Retinaculum Flexorum und der Palmaraponeurose bzw. exzidierte Aponeurose an Morbus Dupuytren erkrankter Patienten die Innervation der Palmaraponeurose [11]. Nach immunhistochemischer Färbung mit anti-S100-Antikörpern und anti-Tubulin-Antikörpern wurde eine qualitative und quantitative mikroskopische Untersuchung durchgeführt [11]. In den Präparaten der Palmaraponeurose zeigte sich eine höhere Anzahl freier Nerven Enden als die den Präparaten des Retinaculums. Zudem zeigte

sich eine erhöhte Anzahl an Pacini-Körperchen und Golgi-Mazzoni-Körperchen [11]. In den pathologischen Aponeurosepräparaten zeigte sich eine höhere Dichte an freien Nervenenden. Diese Untersuchungen geben einen Hinweis auf die Beteiligung der Palmaraponeurose an der Propriozeption der Hand, was bei der Exzision dieser Struktur berücksichtigt werden sollte [11]. Die höhere Dichte freier Nervenenden in pathologischen Präparaten spricht dafür, dass Nervenstrukturen Einfluss auf die Fibrosierung der Palmaraponeurose beim Morbus Dupuytren haben könnten [11]. Die Schwierigkeit der operativen Therapie liegt darin die komplexen anatomischen Begebenheiten der Hand- und Fingeranatomie mit den teilweise komplexen Ausprägungen der Dupuytrenstränge zu berücksichtigen und dabei eine Excision des erkrankten Gewebes ohne iatrogene Schäden durchzuführen. Dies beschreiben Macey und Thomas in ihrer Arbeit, in der sie von Dupuytren-Strängen berichten die um das Gefäß-Nervenbündel der Fingerarterien einwachsen [12].

## **1.2. Dupuytren'sche Kontraktur**

### **1.2.1. Historie**

Medizinhistorisch gesehen lässt die fehlende Beschreibung des Morbus Dupuytren in Geschichtsbüchern des antiken Griechenlands und des römischen Reiches den Schluss zu, dass es sich um eine relativ neuartige Erkrankung handeln muss. Auch im skandinavischen Raum fehlen trotz der hohen Inzidenz der Erkrankung in diesem Raum (deshalb auch das Synonym „Wikinger-Krankheit“) Verweise in Geschichtsbüchern aus dem 13. und 14. Jahrhundert. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Inzidenz des Morbus Dupuytren auf Grund des durchschnittlich eher späten Erkrankungsgipfels und der im allgemeinen geringen Lebenserwartung in dieser Zeit insgesamt sehr niedrig war [9].

Als Erstbeschreiber der Erkrankung gilt Felix Plater von Basel [1]. Im Jahr 1614

beschreibt er im dritten Band seines Werkes „Observatorium“ einen erkrankten Steinmetz. Die Krankheit kennzeichnet sich durch eine permanente Kontraktur der ulnaren Langfinger, welche sich therapieresistent auf Maßnahmen wie Schienung und Dehnung fortlaufend zur Hohlhand ausbreitet. Eine pathophysiologische Erklärung für die Erkrankung fand Plater damals nicht [1],[9].

Ende des 18. Jahrhunderts befasste sich Henry Cline in England mit der bis dahin unerklärlichen Kontraktur der Finger. Astley Cooper [13], einer Schüler Clines, beschreibt als erster den komplexen Zusammenhang zwischen den Beugesehnen und ihren Sehnenscheiden und der Palmaraponeurose [9].

Etwa zeitgleich begann der französische Chirurg Guillaume Dupuytren im Alter von 25 Jahren seine chirurgische Laufbahn am renommiertesten Krankenhaus in Paris, dem Hotel-Dieu. Im Jahre 1815 wurde er im Alter von 38 Jahren selbst leitender Chirurg in dieser Einrichtung. Seine Errungenschaften im Bereich der Pathologie, Diagnosestellung und Therapiemöglichkeiten der dauerhaften Fingerkontraktur, waren schließlich Grund zur Namensgebung der Erkrankung. Die erste Operation im Sinne einer Fasziotomie führte Guillaume Dupuytren am 12.6.1831, nach vorausgegangen Studien und Präparationen an Leichen, bei einem Patienten mit einer fortgeschrittenen Kontraktur am Ring- und Kleinfinger durch. In seinem Todesjahr 1835 wurde Baron Guillaume Dupuytren die Ehre der Wahl zum besten Chirurgen Europas zu teil [9].

Die weitere Entwicklung der Therapie der palmaren Fibromatose verlief bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts schleppend. Operativ beschränkte sich die Therapie auf die Veränderungen der Hohlhand. Eingriffe an den Fingern selbst sind kaum beschrieben [9].

Mit dem Voranschreiten der Entwicklungen in der Handchirurgie und plastischen Chirurgie rückten auch die Behandlungsmöglichkeiten an den Fingern selbst

zunehmend in den Fokus. Begleiterscheinungen dieser neuen Techniken waren aber auch postoperative Komplikationen, wie Wundrandnekrosen und Hämatome. Als Prämisse der Therapie wurde nun neben der korrekten Entfernung der Fibromatose auch die Vermeidung chirurgischer Komplikationen ausgegeben. Die Komplikationsrate konnte durch die verfeinerte Technik mit winkelförmiger Schnittführung (Bruner'sche Linienführung) [14] und die Erkenntnis, dass auch die Krankheitsaktivität selbst und nicht ausschließlich die Radikalität der Excision von erkranktem Gewebe, Einfluss auf den Erfolg bzw. die Rezidivrate der Erkrankung hat, weiter gesenkt werden. Diese Erkenntnisse führten zur Weiterentwicklung der Technik zur limitierten Fasziektomie beschrieben von Tubiana 1964 [15],[9].

### **1.2.2. Epidemiologie**

Sowohl das Alter, das Geschlecht, als auch die Ethnizität und Genetik, sowie vorliegende Co-Morbiditäten haben Einfluss auf die Prävalenz des Morbus Dupuytren. Die höchste Prävalenz besteht bei Kaukasiern mit einem gehäuften Auftreten bei nordeuropäischer Abstammung [16].

Die Prävalenz liegt laut einer Meta-Analyse von Lanting et al. zwischen 0,6% und 31,6% [17]. Die durchschnittliche Prävalenz steigt mit dem Alter. Liegt sie mit 55 Jahren bei 12%, steigt sie bei 65 Jahren bereits auf 21% und bei 75 Jahren auf 29% [17].

Geschlechterbezogen tritt die Krankheit häufiger bei Männern auf. Das Verhältnis beträgt 5,9 zu 1. Hindocha et al. beschreiben ein gehäuftes Auftreten in gesamt Europa [18]. Die Hypothese der „Wikinger-Krankheit“ mit vermeintlich gehäuftem Auftreten in Nordeuropa führen sie auf Unterschiede der Versorgung im Gesundheitssystem und unterschiedliche Dokumentation mit fehlenden Daten in bestimmten europäischen Gebieten zurück [18].

So zeigen zum Beispiel neuere Studien aus Belgien [19] und Bosnien[20] mit ca.

20% betroffenen Männern im Alter zwischen 50 und 55 Jahren und ca. 50% betroffenen Männern zwischen 75 und 80 Jahren eine höhere Prävalenz als eine ältere vergleichbare Studie aus Norwegen [21].

Dies Prävalenzraten erscheinen auf den ersten Blick hoch. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass der Morbus Dupuytren im Frühstadium kaum erfasst wird. Die Patienten bemerken zwar die Veränderungen an den Händen. Nur ca. 2% der Patienten stellen sich allerdings im Frühstadium bei einem Arzt vor, woraus eine hohe Dunkelziffer an Erkrankten resultiert [22].

In Zentralafrika tritt der Morbus Dupuytren äußerst selten auf. In Nordamerika sind Kaukasier fünf Mal häufiger betroffen als Afroamerikaner [16].

Das Afroamerikaner im Vergleich zu Zentralafrikanern häufiger betroffen sind lässt sich damit erklären, dass der durchschnittliche Afroamerikaner neben der afrikanischen Abstammung auch zu ca. 20% Gene kaukasischer Abstammung trägt [23],[24].

Unsere Abstammung scheint also einen erheblichen Einfluss auf die Prävalenz der Erkrankung zu haben. Ein weiterer Faktor ist die Beanspruchung. Schwere manuelle Arbeit und Belastung scheinen das Risiko an Morbus Dupuytren erkranken zu erhöhen. Darauf weist eine Studie an Kletterern hin [25].

Schwer beanspruchende Arbeit oder Arbeit, die mit Vibrationen verbunden ist erweist sich ebenso als Risikofaktor [26]. Haines et al untersuchten dies genauer und stellten fest, dass das Risiko an Morbus Dupuytren zu erkranken nach 30 Jahren oder mehr repetitiver manueller Arbeit höher ist, als bei schwerer Arbeit oder Arbeit die mit Vibrationen einhergeht [27].

Diese Hypothese wird gestützt durch Labormodelle die eine Stimulation der Aktivität von Myofibroblasten, bedingt durch mechanischen Zug im umgebenden Weichteilgewebe, zeigen [28].

In einer Meta-Analyse aus 32 Studien identifizieren Broekstra et al. Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und Epilepsie als häufig vorliegende Co-Morbiditäten des Morbus Dupuytren [29]. Die gegenseitige Beeinflussung der Erkrankungen auf die einzelnen Krankheitsverläufe gilt heute als noch nicht ausreichend erforscht [29].

### **1.2.3. Ätiologie und Pathophysiologie**

Kennzeichnend für den Morbus Dupuytren sind derbe tastbare Stränge an der Hohlhand und der palmaren Seite der Finger [30]. Im Verlauf kann es durch die Strangbildung zu Beugekontrakturen an den Fingern kommen. Ein Auftreten ist an einzelnen Strahlen ebenso möglich wie an mehreren. Genauso kann nur eine Hand oder beide betroffen sein. Die Kontrakturen können sowohl einzeln das MCP-Gelenk, als auch das PIP-Gelenk betreffen oder kombiniert an beiden Gelenken auftreten. In sehr seltenen Fällen ist auch das DIP-Gelenk betroffen [30].

Ein aggressiver Verlauf mit raschem Fortschreiten der Kontrakturen wird begünstigt durch einen Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr, die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht, eine beidseitige Ausprägung und die gleichzeitige Erkrankung an Morbus Ledderhose und/oder Induratio penis plastica [31],[18].

Der Morbus Dupuytren wird heutzutage als fibro-proliferative Erkrankung der Hände angesehen. Trotz intensiver Forschung ist bis heute kein ursächliches Gen identifiziert und kein eindeutiger Pathomechanismus auszumachen. Eine Hypothese ist eine durch lokale Ischämie bedingte Deregulierung von Genen im Kollagenstoffwechsel. Die Aktivität von Genen die für den Kollagenabbau verantwortlich sind wird herabgesetzt, wohingegen die Aktivität jener Gene die sich für den Kollagenaufbau (vor allem Typ III Kollagen) verantwortlich zeigen heraufgesetzt wird [32],[33],[34].

Die Aktivität der Myofibroblasten hat ebenfalls Einfluss bei der Ausprägung des Krankheitsbildes [35].



Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Viji Babu et al. beschäftigen sich mit den mechanischen Eigenschaften der Myofibroblasten [36]. Es wurden Myofibroblasten aus normalem Gewebe, Narbengewebe und Dupuytrensträngen untersucht. Die Myofibroblasten der Dupuytrenstränge sind steifer als die in normalem Gewebe und Narbengewebe. TGF- $\beta$ 1 erhöht beim Morbus Dupuytren die Expression von weichen alpha-Muskelactinen und ist somit für die Steifigkeit der Myofibroblasten und Steifheit der Matrix verantwortlich. Durch die Steifigkeit bedingt, wandern Myofibroblasten beim Morbus Dupuytren dreifach langsamer als normale Myofibroblasten [36].

Als Modulator der Fibroblasten beeinflusst der transforming growth factor (TGF)- $\beta$  die Proliferation. Die TGF- $\beta$ /Smad Signalkaskade ist beim Morbus Dupuytren in ihrer Aktivität erhöht. Das erhöhte TGF- $\beta$  Singal übt zudem Einfluss auf den MAPK Signalweg aus [37].

Beim Morbus Dupuytren zeigt sich eine erhöhte Aktivität der regulierenden Gene THBS1, GADD45a, NUAK1 und des p38 MAPK Signalweges, welche allesamt Einfluss auf die Zelldifferenzierung haben [38].

Die Differenzierung und Proliferation von Fibroblasten wird außerdem durch Wnt-Signale bestimmt [39].

Eine Studie aus den Niederlanden mit 960 eingeschlossenen, an Morbus Dupuytren erkrankten Patienten zeigt, dass der Morbus Dupuytren eine polygenetisch bedingte Erkrankung ist. Es wurden neun verschiedene Gen-Loci identifiziert. Davon kodieren sechs für Proteine des Wnt-Signalweges [40].

Eine Studie von Ng et al. liefert weitere neue Erkenntnisse [41]. Es wurden exzidierte Gewebeproben von chirurgisch behandelten, an Morbus Dupuytren erkrankten Patienten aus Großbritannien, Deutschland und den Niederlanden untersucht. Hier zeigte sich in den untersuchten Myofibroblasten eine positive Korrelation zum

Hochrisiko Geno-Typ, der statistisch häufigsten Variante mit verminderter Expression des WNT-Antagonisten SFRP4. Die Erforschung dieses Signalweges ist ein weiterer Schritt zur Erklärung der Pathogenese der Fibrose, wobei WNT-Signalwege ebenso Einfluss haben wie Veränderungen der extrazellulären Matrix und Entzündungsprozesse [41].

Einen Zusammenhang zwischen Entzündungsreaktionen durch oxidativen Stress, bedingt durch die Entstehung freier Radikale beim Morbus Dupuytren, zeigen Takase et al. [42]. In der palmaren Faszie von Excidaten an Morbus Dupuytren erkrankter Patienten liegen nachweisbare Veränderungen im Vergleich zu Kontroll-Präparaten vor. Es liegt eine höhere Expression von Glykationendprodukten und Rezeptoren für Glykationendprodukte vor. Glykation (auch Glykierung) ist die Reaktion von Proteinen, Lipiden oder Nukleinsäuren mit Kohlenhydraten ohne Beteiligung von Enzymen. Über Aktivierung von nicotinamiden adeninen dinucleotid phosphaten Oxidasen werden freie Radikale freigesetzt [42]. Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang zu Erkrankungen mit erhöhtem Blutzuckerspiegel wie Diabetes mellitus, die gehäuft beim Morbus Dupuytren als Co-Morbidität vorliegen [42].

Bei den Präparaten der an Morbus Dupuytren erkrankten Patienten zeigt sich im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Expression von Matrix verändernden Proteasen mit Auswirkung auf die Kontraktur von Kollagen bedingt durch Fibroblasten, Matrixmetalloproteinase 2 und Matrixmetalloproteinase 14 [43].

Eine Hypothese zum fibrotischen Wachstum beim Morbus Dupuytren ist, dass Zellen in der Nähe von Blutgefäßen die Proliferation durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren für Fibroblasten beschleunigen [44].

Mechanischer Stress scheint ebenfalls eine Auswirkung auf die Aktivität von Myofibroblasten zu haben. Dies zeigt sich beim Morbus Dupuytren an Knoten noch stärker als an Strängen [45].

Histologische Untersuchungen aus chirurgisch excidierten Dupuytren-Strängen von Lam et al. zeigen die relative Verteilung von Typ I zu Typ III Kollagen Abhängig von dem Krankheitsstadium nach Luck [46]. Der höchste Anteil von Typ III Kollagen zeigt sich im Proliferationsstadium und nimmt mit dem Fortschreiten des Krankheitsstadiums weiter ab. Dieses Verteilungsmuster folgt dem Verteilungsmuster von Kollagen im Rahmen von Narbenbildung [47].

#### **1.2.4. Klassifikation:**

Der M. Dupuytren kann je nach Ausprägung der Erkrankung in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Weit verbreitet ist die Klassifikation nach Tubiana von 1968 [48].

Sie ist mittlerweile auf 6 Stadien erweitert worden und berücksichtigt die an einem Strahl vorliegende Gesamtkontraktur über alle Gelenke. Das Stadium N (Nodus) ist gekennzeichnet durch tastbare Knoten ohne Strangbildung und ohne Kontraktur. Im Stadium 0 liegen tastbare Stränge ohne Kontraktur des Strahls vor. Beim Stadium I beträgt die Gesamtkontraktur am betroffenen Strahl 0°- 45°; beim Stadium II 46°- 90°; beim Stadium III 91°- 135° und im Stadium IV ist die Kontraktur größer als 135° [48].

#### **1.2.5. Klinische Untersuchung**

Bei der klinischen Untersuchung sollten mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Anamnestisch sollte nach dem Erkrankungsbeginn, dem bisherigen Krankheitsverlauf und der Familienanamnese, sowie vorliegenden Co-Morbiditäten gefragt werden. Bei der Untersuchung muss eine gründliche Palpation erfolgen, da die Strang- bzw. Knotenausprägung mitentscheidend für die Auswahl des Therapieverfahrens ist. Zudem muss einer Messung der Kontrakturgrade an den betroffenen Gelenken mit einem Goniometer erfolgen, um den Therapieerfolg und Krankheitsverlauf dokumentieren zu können [2].

### **1.3. Therapieoptionen**

In Zusammenschau der Befunde kann mit dem Patienten gemeinsam das für ihn am besten geeignete Therapieverfahren ausgewählt werden. Im Frühstadium kann eine Bestrahlung durchgeführt werden, um das Voranschreiten der Erkrankung zu verzögern [5]. Liegen gut zu palpierende Stränge vor, können minimalinvasive Verfahren wie die perkutane Nadelfasziotomie (PNF) oder die Collagenaseinjektion in Erwägung gezogen werden. Bei ausgeprägten Befunden ohne gut zu palpierendem Kontrakturstrang ist eine Operation (Fasziotomie, Fasziektomie, Aponeurektomie) meist unumgänglich. Ein einfacher klinischer Test ist der Table-Top-Test. Der Test ist positiv, wenn die Hand kontrakturbedingt nicht mehr flach auf den Tisch gelegt werden kann [49]. Fällt der Test negativ aus sollte eine Operation nur bei explizitem Patientenwunsch oder hohem Leidensdruck durchgeführt werden. Jedes Therapieverfahren hat Vor- und Nachteile bezüglich Invasivität, Rehabilitation, Komplikationen und Effektivität. Letztlich entscheidend ist es, den Patienten so zu beraten, dass individuelle Bedürfnisse berücksichtigt werden und das für ihn passende Verfahren ausgewählt wird [2].

#### **1.3.1. Fasziotomie / Fasziektomie / Aponeurektomie**

Ist als Therapieverfahren eine Operation notwendig, so muss je nach Ausmaß zwischen den folgenden Verfahren unterschieden werden [50]. Bei der lokoregionären Fasziotomie erfolgt eine offene Durchtrennung von Haut, Subkutis und dem Strang. Bei der Nodulektomie werden knotige Veränderungen offen reseziert. Als chirurgischer Goldstandard gilt heute die segmentale oder partielle Aponeurektomie bzw. (Palmar-)fasziektomie, wobei lediglich das erkrankte Gewebe reseziert wird. Bei der radikalsten Variante, der totalen Aponeurektomie wird die gesamte Palmaraponeurose reseziert [50]. Als Zugänge bieten sich je nach Ausprägung die z-förmige Bruner'sche Schnittführung [14], longitudinale Inzisionen

mit Z-Plastiken oder die sternförmige Inzision an der Hohlhand nach Millesi [51] an. Gegebenenfalls kann noch zusätzlich eine Dermatofasziektomie erforderlich werden. Hautdefekte können mit Verschiebelappenplastiken gedeckt werden oder sekundär in Open-palm-Technik abheilen [50]. Auf Grund der anatomischen Naheverhältnisse zu Blutgefäßen, Nerven, Sehnen und Bändern ist ein behutsames Vorgehen (ggf. mit Einsatz einer Lupenbrille) erforderlich. Durch den Wundverschluss bedingte Traktionen sind unbedingt zu vermeiden, da dies zur Bildung von Narbenspannen mit dadurch bedingten Kontrakturen oder einem erhöhten Risiko für Hautnekrosen führen kann [50]. Bei der richtigen Indikation gilt die partielle Aponeurektomie als zuverlässiges und bis heute, als das am besten erforschte Verfahren zur Behandlung des M. Dupuytren [50].

### **1.3.2. Perkutane Nadelfasziotomie (PNF, „Needeling“)**

Bei der perkutanen Nadelfasziotomie erfolgt die Strangdurchtrennung minimalinvasiv mit einer angeschliffenen Hohlneedle [2]. Nach Eaton müssen 4 Punkte für die Indikation zur Nadelfasziotomie vorliegen. Diese sind: eine therapierechtfertigende Kontraktur, ein deutlich tastbarer Strang, gut verschiebliche Haut über dem Strang und ein kooperativer Patient [52]. Der Eingriff selbst wird unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie durchgeführt. Die Injektion des Lokalanästhetikums sollte nur im Bereich der Zugangsportale erfolgen, um ein klinisches Feedback des Patienten, im Falle einer taktilen Irritation eines Nerven erhalten zu können [2]. Die Zugangsportale werden an nicht mit der Haut verwachsenen Stellen im Bereich der Hohlhand gewählt. Diese Stellen der Haut zeigen sich auch unter Traktion des Fingers regelrecht perfundiert [2]. Als Instrument wird am besten eine 16mm/25-Gauge-Kanüle verwendet. Die PNF wird in 3 Grundschritten ausgeführt. Der betroffene Strahl wird dabei unter manueller Traktion gehalten. „Clear“: Die Haut wird von darunter liegenden Verwachsungen durch fächerförmiges Vorschieben der Kanüle

abgelöst. „Perforate“: Mit der Kanülenspitze werden die Grenzen des Stranges durch taktile Perforation festgelegt. „Sweep“: Die Strangdurchtrennung erfolgt durch multiples Vor- und Zurückschieben der Kanüle von oben nach unten. Der Finger lässt sich strecken, sobald eine suffiziente Strangdurchtrennung vorliegt. Die Wunden der Zugangsportale heilen sekundär ab [2]. Die PNF ist im Vergleich zur Aponeurektomie als komplikationsärmer anzusehen. Es liegt aber einer erhöhte Rezidivrate vor und die Aponeurektomie ist ab dem Tubiana Stadium III effektiver [53]. Besonders bei Kontrakturen der MCP-Gelenke lässt sich häufig ein gutes Ergebnis erzielen. Als häufigste Komplikationen treten Hautrisse auf [54].

### **1.3.3. Enzymatische Lyse (Injektion von mikrobieller Kollagenase)**

Die erste Studie mit der spezifischen Fragestellung, ob sich Kollagenasen zur enzymatischen Lyse von Dupuytren'schen Kontraktursträngen eignet wurde 1996 von Starkweather et al. veröffentlicht [6]. In einer in vitro Studie wurde das Lysepotenzial von Kollagenasen aus *Clostridium Histolyticum* erprobt. Als Proben dienten isolierte Kontrakturstränge von an Morbus Dupuytren erkrankten Patienten die zuvor operativ fasziektomiert wurden. Es wurden Testreihen mit verschiedenen Dosen von 3600 Units bis 150 Units durchgeführt. Die Stränge wurden unter Zug gespannt bis es zur Strangruptur kam. Zudem wurden histologische Untersuchungen durchgeführt die Veränderungen am Typ I Kollagen zeigten. Vergleich mit den durchschnittlich erbrachten Extensionskräften der Langfinger normaler Hände zeigten, dass eine Dosis von 300 Units ausreichen ist, um unter Extension zur Ruptur eines Kontrakturstranges zu führen. Die Studie bestätigte die Hypothese, dass sich die Injektion von mikrobielle Kollagenasen grundsätzlich zur enzymatischen Lyse von Dupuytren Kontraktursträngen eignet [6].

Erfahrungen über den Einsatz von Kollagenasen aus *Clostridium Histolyticum* in vivo veröffentlichten Badalamente und Hurst nach einem Tierexperiment mit Ratten im Jahr 1996 [55]. Injektionen von reinen Kollagenasen zu Dosisseinheiten von 150 bzw. 300 Units in die Sehnen von Rattenschwänzen zeigten, dass es zu keinen Austritten der Kollagenasen und zu keiner Affektion des Umgebungsgewebes, Nerven, Muskulatur, Gefäßen, Knochen oder Haut gekommen war [55].

Die erste klinische Studie wurde im Jahr 2000 von Badalamente und Hurst veröffentlicht [56]. Das Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit von Kollagenaseinjektionen zur Therapie des Morbus Dupuytren unter klinischen Bedingungen zu testen. In dieser Phase 2 Studie wurden 35 Patienten (32 Männer und 3 Frauen) eingeschlossen. Dem ersten Patienten wurde eine Dosis von 300 Units injiziert und nach 24 Stunden ein manuelles Cordbreaking durchgeführt. Da diese Injektionsdosis zu keinem Erfolg führte wurde bei den nächsten 5 Patienten vor dem Cordbreaking eine Dosissteigerung gemäß eines Eskalationsprotokolles auf 600, 1200, 2400, 4800 und 9600 Units durchgeführt. Die weiteren 29 Patienten erhielten eine einheitliche Dosis von 10000 Units. Es wurden Kontrakturen betreffend 34 MCP-Gelenke (durchschnittlich 42°) und 9 PIP-Gelenke (durchschnittlich 52°) behandelt. Bei 30 MCP-Gelenken konnte eine Korrektur auf 5° Restkontraktur oder kleiner erzielt werden. Bei den PIP-Gelenkskontrakturen konnte in 4 Fällen eine Korrektur auf 10° Restkontraktur oder kleiner erzielt werden. Sowohl bei den MCP- als auch bei den PIP-Gelenken versagte die Therapie bei jeweils 2 Patienten. Diese Patienten wurden nach der Enzyminjektion im Intervall fasziektomiert. Die Studie lieferte die ersten Anhaltspunkte über die Wirksamkeit der enzymatischen Lysetherapie Dupuytren'scher Kontrakturstränge mit mikrobiellen Kollagenasen aus *Clostridium histolyticum* beim Menschen in vivo [56].

Bei der Kollagenaseinjektion kommen zwei verschiedenen Kollagenasen aus Stämmen

von Clostridium histolyticum zum Einsatz. Diese sind Effizient im Einsatz gegen die Kollagene der Dupuytren-Stränge. Nerven und Basalmembranen werden geschont, da das in diesen Strukturen häufige Typ IV Kollagen von den Kollagenasen nicht in der selben Form angegriffen wird [57].

Nach Veröffentlichung der CORD I Studie von Hurst et al. [58] im Jahr 2009 erfolgte im Februar 2010 in den U.S.A. durch die F.D.A. (Food and Drug Administration) die Zulassung des Medikamentes Xiaflex® zur Behandlung Dupuytren'scher Kontrakturen mittels Injektion von mikrobieller Collagenasen aus Clostridium Histolyticum. In der CORD I Studie waren 308 Patienten eingeschlossen. Das Therapieverfahren mittels Collagenaseinjektion erwies sich als sicher und wirksam [58].

Im Jahr 2011 wurde das Medikament schließlich auch in Europa zugelassen und stand nun auch in Deutschland zum Einsatz bereit.

## **2. Zielsetzung**

Mit der Zulassung des Medikaments Xiapex ® durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) im Februar 2011 und der Markteinführung in Deutschland im Mai 2011 durch die Firma Pfizer stand nun auch hierzulande ein weiteres neuartiges minimalinvasives Therapieverfahren zur Behandlung des Morbus Dupuytren zur Verfügung.

Auf Grund der vielversprechenden Daten aus den U.S.A. [58],[59], haben wir bei geeigneter Indikation und dem Patientenwunsch nach der Behandlung mit einem minimalinvasiven Verfahren, begonnen Patienten mit Injektion von mikrobiellen Kollagenasen (Xiapex ®) zu behandeln. Da dieses Therapieverfahren zu dem Zeitpunkt in Deutschland völlig neuartig war und bisher keine Erfahrungswerte aus Deutschland vorlagen, haben wir uns für eine einheitliche und lückenlose



Dokumentation entschlossen, um die Daten im Sinne einer Anwendungsbeobachtung nach dem Erreichen einer zuvor nicht festgelegten Anzahl an behandelten Patienten, retrospektiv auswerten und die Effektivität der Therapie und Komplikationsraten erfassen zu können. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass kein statisch signifikanter Unterschied zwischen den Beugekontrakturgraden, der therapierten Strahlen, vor und nach der Behandlung mittels Injektion von mikrobieller Collagenase besteht. Die Ergebnisse wurden in den Patientenakten dokumentiert und in einer Registerdatei verschlüsselt, anonymisiert, erfasst und ausgewertet. Ein weiteres Ziel war es festzustellen, ob sich die Erfahrungswerte in Deutschland mit den Ergebnissen aus den U.S.A. und anderen Ländern bezüglich Therapieerfolg, Rezidivrate und Komplikationen vergleichen lassen.

### **3. Methoden und Patienten**

#### **3.1. Herstellerangaben**

##### **3.1.2. Das Medikament**

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA = European Medicines Agency) erteilte dem Medikament am 28.02.2011 die Zulassung. Die letzte Verlängerung der Zulassung erfolgte am 18. Januar 2016. Die aktuelle Zulassungsnummer lautet: EU/1/11/671/001. Der aktuelle Zulassungsinhaber ist „Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE 112 76 Stockholm, Schweden“ [106].

Die Bezeichnung des Medikaments lautet „Xiapex 0,9mg Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung“. Bezüglich der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung enthält jeder Durchstechflasche mit Pulver 0,9mg mikrobielle Collagenase. Die Collagenase besteht aus einer Mischung von zwei gemeinsam exprimierten Collagenase-Enzymen. Diese werden durch anaerobe Fermentation

eines phänotypisch selektierten Stammes aus *Clostridium histolyticum* gewonnen. Zudem ist Natrium enthalten. Die Dosis des applizierten Natriums unterscheidet sich je nach behandeltem Gelenk bei der Dupuytren'schen Kontraktur. Beim MCP-Gelenk beträgt sie 0,9mg und beim PIP-Gelenk 0,7mg. Dargereicht wird das Medikament in Form eines weißen lyophilisierten Pulvers und eines klaren farblosen Lösungsmittels zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver enthält als sonstige Bestandteile Sucrose, Trometamol und 2,4%-ige Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes. Es enthält zudem weniger als 1 mmol (23mg) Natrium pro Dosis. Im Lösungsmittel sind Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke enthalten [106].

Pharmakologische Eigenschaften:

Pharmakodynamische Eigenschaften:

Das Medikament ist unter dem ATC-Code M09AB02 der pharmakotherapeutischen Gruppe „Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems – Enzyme“ zugeordnet [106].

Es handelt sich um ein lyophilisiertes Arzneimittel, das zur parenteralen Anwendung vorgesehen ist. Die darin enthaltene mikrobielle Collagenase setzt sich aus zwei verschiedenen Collagenasen mit einem definierten Masseverhältnis zusammen. *Clostridium histolyticum* produziert Collagenase der Hauptklassen I und II. Diese Collagenasen werden entsprechend als AUX-I und AUX-II bezeichnet. Es handelt sich um einzelne Polypeptidketten mit entschlüsselter Sequenz, bestehend aus ca. 1000 Aminosäuren. Das Molekulargewicht beträgt 114 kDa bzw. 113 kDa. Als etabliertes Verfahren zur Isolation und Trennung von biotherapeutischen Proteinen, erfolgt eine Reinigung mit chromatographischen Schritten. Dies ermöglicht es aus den zwei Polypeptiden ein gut charakterisiertes, kontrolliertes und einheitliches Gemisch der beiden Collagenaseenzyme zu erhalten [106].

Die Haltbarkeit des Medikaments beträgt 3 Jahre. Das Medikament muss bei 2-8 Grad Celsius im Kühlschrank gelagert werden und darf nicht eingefroren werden. Das Anwendungsgebiet ist beschränkt auf die Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Erwachsenen, sofern ein tastbarer Strang vorliegt. Weiters ist die Behandlung erwachsener Männer mit einer Penisverkrümmung von mindestens 30° und tastbaren Plaque bei der Peyronie-Krankheit möglich. Über die Pharmakodynamik von AUX-I und AUX-II können bisher keine validen Aussagen getroffen werden, da das Medikament lokal appliziert wird und nicht in systemisch quantifizierbaren Konzentrationen auftritt. Die Collagenolyse erfolgt nur lokal im Anwendungsbereich [106].

Wirkmechanismus:

Unter physiologischen Bedingungen wird Collagen von Collagenasen hydrolysiert. Die Collagenaseklassen von AUX-I und AUX-II ähneln sich und ergänzen sich in ihrer Substratspezifikation. Interstitielles Collagen wird wirksam von beiden Collagenasen gespalten. Die Spaltung erfolgt an unterschiedlichen loci des Moleküls. Die Konformität variiert ebenfalls zwischen gespalten oder denaturiert versus Triple-Helix. Die Unterschiede der beiden Enzymklassen sind ursächlich für die Fähigkeit zur sich ergänzenden Lyse von Collagen. Die Klasse-I Collagenasen (AUX-I)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\eta$  werden vom *co/G*-Gen kodiert. Sie bilden große proteolytische Fragmente und starten die Collagenhydrolyse der Triple-Helix-Domänen in der Nähe der Carboxy- und Aminotermini. Die Kodierung der Klasse-II-Kollagenasen (AUX-II)  $\delta$ ,  $\epsilon$ , und  $\zeta$  erfolgt durch das *co/H*-Gen. Deren primäre Spaltungsstellen liegen im Inneren des Collagenmoleküls, was zu einer Fragmentierung de Collagens führt. Sowohl AUX-I als auch AUX-II Collagenasen besitzen die Fähigkeit kleine Collagenpeptide und Gelatine (denaturiertes Collagen) rasch zu hydrolysieren. Nicht lösliches Triple-Helix-Collagen wird von Klasse-I-Kollagenasen mit höherer Affinität gespalten als von

Klassen-II-Kollagenasen. Im Gegenzug haben Klasse-II-Kollagenasen eine höhere Affinität zur Spaltung kleiner Collagenfragmente. Das Therapieprinzip einer Injektion von Xiapex® zur Therapie des Morbus Dupuytren beruht auf der enzymatischen Lyse vorwiegend interstitiellen Typ I und Typ III Kollagens des Kontrakturstranges [106].

Pharmakokinetische Eigenschaften:

Resorption:

Im Plasma von 16 Patienten, die auf Grund einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einer Einzeldosis von 0,58mg Xiapex® behandelt wurden und 12 weiteren Patienten, die zwei Injektionen in dieselbe Hand zur Therapie einer Dupuytren'schen Kontraktur erhielten, konnte nach 5 Minuten bis 30 Tagen keine quantifizierbare Konzentration des Medikamentes gefunden werden. Bisher liegen bei lokaler Injektion keine Hinweise auf eine systemische Toxizität vor. Bezüglich der Biotransformation sind von dem Medikament keine aktiven Metaboliten bekannt. Es dient nicht als Substrat für Cytochrom P450 bzw. andere arzneimittelmetabolisierende Enzymsysteme. Über die Elimination können bei fehlender quantifizierbarer systemischer Exposition keine Aussagen getroffen werden [106].

### **3.1.2. Anwendung:**

Bezüglich der Anwendung weist der Hersteller darauf hin, dass Xiapex® von einem in der richtigen Art der Anwendung des Arzneimittels geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur angewendet werden muss. Für jede Injektion in einen tastbaren Dupuytren-Strang liegt die empfohlene Dosis bei 0,58mg Xiapex®. Das Injektionsvolumen variiert in Abhängigkeit davon, ob durch den Strang MCP-Gelenke oder PIP-Gelenke betroffen sind. Bei MCP-Gelenken beträgt das Volumen 0,25 ml und bei PIP-Gelenken 0,20 ml. Vor der Injektion muss die Injektionslösung aus dem bereitgestellten Pulver und dem

Lösungsmittel rekonstituiert werden. Vor der Rekonstitution wird die Durchstechflasche mit Xiapex® und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel bei Zimmertemperatur für mindestens 15 und maximal 60 Minuten erwärmt. Vor der Rekonstitution wird eine erneute Überprüfung des zu behandelnden Gelenkes empfohlen, da das Volumen des Lösungsmittels in Abhängigkeit des zu therapierenden Gelenkes variiert. Für MCP-Gelenke werden größere Volumina benötigt als für PIP-Gelenke. Nach der Abnahme der Plastikverschlüsse von den Durchstechflaschen müssen die Gummistopfen mit sterilem Alkohol desinfiziert werden. Die Verwendung eines anderen Antiseptikums ist verboten. Das Xiapex® beiliegende Lösungsmittel ist das einzige Lösungsmittel, das zu Rekonstitution verwendet werden darf. Das darin enthaltene Calcium ist für die Aktivität von Xiapex® essentiell. Für die Entnahme des Lösungsmittels muss eine sterile 1ml Spritze mit 0,01ml Graduierungen und einer dauerhaft fixierten 27-Gauge-Nadel in 12 oder 13mm Länge verwendet werden. Für Injektionen zur Behandlung von MCP-Gelenken werden zur Rekonstitution 0,39ml Lösungsmittel und bei PIP-Gelenken 0,31 ml Lösungsmittel benötigt. Das Injektionsvolumen der zu verabreichenden Xiapex® Dosis von 0,58mg beläuft sich somit bei zu therapierenden MCP-Gelenken auf 0,25ml und bei PIP-Gelenken auf 0,20ml. Die Injektion des Lösungsmittels muss langsam an den Seiten der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver von Xiapex® erfolgen. Der Kuchen des lyophilisierten Pulvers am Boden der Flasche muss von weißer Farbe und intakt sein. Die so rekonstituierte Lösung ist langsam zu schwenken, bis sichergestellt ist, dass das ganze lyophilisierte Pulver vollständig gelöst ist. Umdrehen oder Schütteln der Durchstechflasche mit der Lösung ist verboten. Vor der Anwendung muss visuell überprüft werden ob Verfärbungen oder Partikel in der Lösung vorliegen. Nach der Rekonstitution muss die Lösung klar sein, sofern die Lösung trüb oder verfärbt erscheint und/oder Partikel vorliegen, darf

keinesfalls eine Injektion erfolgen. Die hergestellte Xiapex-Lösung darf vor der Anwendung bis zu einer Stunde bei normaler Raumtemperatur (20-25 ° Celsius) und bis zu 4 Stunden im Kühlschrank (2-8 ° Celsius) aufbewahrt werden. Sofern eine Kühlung der rekonstituierten Xiapex-Lösung erfolgt ist, muss diese 15 Minuten vor der Anwendung wieder auf Raumtemperatur gebracht werden. Sollte bei einer Therapiesitzung eine weitere Injektion erfolgen, so muss für die zweite Injektion eine neue Spritze und eine neue Durchstechflasche mit der rekonstituierten Lösung von 0,58mg Xiapex ® verwendet werden [106].

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht erforderlich, da bei der Therapie des Morbus Dupuytren keine quantifizierbare systemische Exposition erfolgt. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion ist nicht erforderlich [106].

Das Medikament darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Medikamentes vorliegen.

Da keine ausreichenden Daten über die Anwendung des Medikamentes bei schwangeren oder stillenden Frauen vorliegen, sollte das Medikament nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit verabreicht werden [106].

Vor Therapiebeginn muss den Patienten erörtert werden, dass das Medikament durch seine Nebenwirkungen potentielle Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Führen von Maschinen haben kann. Von diesen Tätigkeiten sollte den Patienten aus ärztlicher Sicht nach der Injektion abgeraten werden [106].

Da das Medikament potentiell schwere allergische Reaktionen auslösen kann, sollte es nur in einem Setting verabreicht werden, wo eine Messung der Vitalparameter gewährleistet werden kann und eine Notfallmedikation zur Behandlung allergischer Reaktionen vorrätig ist [106].

### **3.1.3. Injektion:**

Als erstes wird die exakte Injektionsstelle gewählt. Die Injektionsstelle wird so festgelegt, dass der die Kontraktur verursachende Strang am zu therapierenden Strahl palpiert wird und eine Stelle gewählt wird, an der die Haut dem Strang nicht anhaftet und ein maximaler Abstand zu der tiefer liegenden Beugesehne besteht. Sollten bei einer Therapiesitzung Kontrakturen an zwei unterschiedlichen Strahlen therapiert werden, so muss mit dem am weitesten ulnar gelegenen Strahl begonnen werden und die zweite Injektion am radial gelegeneren Strahl erfolgen. Sofern ein Kontrakturstrang ursächlich für die Kontraktur zweier Gelenke (MCP-Gelenk und PIP-Gelenk) an einem Strahl ist, so muss die erste Injektion am Strang im Bereich des proximalen betroffenen Gelenkes (MCP-Gelenk) erfolgen. Die nächste Injektion kann dann nach distal zum distalen betroffenen Gelenk (PIP-Gelenk) fortgeführt werden. An der Injektionsstelle hat vor der Injektion die Anwendung eines lokalen Antiseptikums zu erfolgen. Die Haut sollte bei der Injektion wieder trocken sein. Der Arzt hält mit seiner nicht dominanten Hand die Hand des Patienten und hält dabei den betroffenen Strahl, wobei der Strang angespannt werden muss. Mit der dominanten Hand wird die Nadel transkutan in den Strang, an der zuvor ausgewählten Injektionsstelle eingebracht. Die Nadel muss im Strang verbleiben und der Strang darf nicht durchstoßen werden. Beim Durchstechen des Stranges mit der Nadelspitze besteht die Gefahr, dass sich das Medikament im umliegenden Gewebe verteilt. Eine Fehllage in der Beugesehne kann durch vorsichtige passive Flexion und Extension im DIP-Gelenk überprüft werden. Sofern geringste Zweifel über die korrekte Positionierung der Nadel vorliegen oder gar eine Fehllage in der Beugesehne vorliegt oder der Patient Parästhesien angibt muss die Nadel herausgezogen werden und eine Reposition in den Strang erfolgen. Sofern die Nadel richtig positioniert ist, ist bei der Injektion ein leichter Widerstand zu verspüren. Bei

korrekter Lage der Nadel kann nun ein Drittel der Dosis injiziert werden. Nach der Applikation der Dosis muss die Nadel nun vorsichtig aus dem Strang zurückgezogen werden, ohne dass die Nadel aus der Haut gezogen wird. Sie wird nun ca. 2-3mm distal der primären Injektionsstelle erneut im Strang platziert, wo ein weiteres Drittel der Dosis appliziert wird. Das letzte Drittel der Dosis haben wir nach selbigem Vorgehen ca. 2-3mm proximal der primären Injektionsstelle im Strang appliziert. Es ist zu beachten, dass die anatomischen Gegebenheiten patientenabhängig und Abhängig von der Ausprägung der Erkrankung stark variieren können und die geeignete Injektionsstelle daher immer von dem behandelnden Arzt ausgewählt werden muss. Ebenso muss die korrekte Lage der Injektionsnadel immer vom Arzt vor der Injektion überprüft werden, um die Gefahr eines kollateralen Gewebes Schadens durch eine fehlerhafte Applikation des Medikamentes zu minimieren [106].

Nach der Injektion wird die Hand des Patienten mit einem gepolsterten Gaze-Verband dick verbunden. Verbliebene Restmengen des Lösungsmittels bzw. der rekonstituierten Lösung sind nach der Injektion zu entsorgen. Diese dürfen nicht aufbewahrt werden und für spätere Injektionen verwendet werden [106].

#### **1.3.4. Zwischenbehandlung:**

Bevor die Patienten aus der ambulanten Therapiesitzung entlassen werden, erfolgt eine ausführliche Aufklärung und Verhaltensschulung für die Zeit bis zur Wiedervorstellung am Folgetag. Um das Risiko einer Extravasation aus dem therapierten Strang zu minimieren werden die Patienten angehalten die Finger der betroffenen Hand bis zum Cordbreaking am Folgetag nicht zu beugen und nicht zu strecken. Von einer eigenmächtigen Strangdurchbrechung/Strangzerreißen durch Manipulation am injizierten Strahl sollte Abstand genommen werden. Post injectionem sollte die Hand, an der die Injektion durchgeführt wurde für 24 Stunden



konsequent hochgelagert werden. Die sofortige Konsultation eines Arztes ist angezeigt sofern Probleme bei der aktiven Flexion des Fingers als Hinweis auf eine Sehnenruptur vorliegen oder wenn der Verdacht auf eine Infektion mit den Leitsymptomen Fieber, Schüttelfrost, Ödembildung oder zunehmender Rötung besteht [106].

### **1.3.5. Strangdurchbrechung (Cordbreaking)**

Die nächste ärztliche Befundkontrolle ist 24 Stunden nach der Injektion vorgesehen. Nach der Abnahme des Verbandes werden Durchblutung, Motorik und Sensibilität überprüft und die Injektionsstelle begutachtet. Zudem erfolgt eine körperliche Untersuchung und Befragung des Patienten um alle etwaigen aufgetretenen Komplikationen bzw. Nebenwirkungen erfassen zu können. Wenn eine vollständige Dokumentation erfolgt ist, kann zum zweiten Schritt der Therapie der manuellen Strangdurchbrechung (Cordbreaking) übergegangen werden [106].

Laut Herstellerangaben wird nach 24-72 Stunden überprüft ob die Kontraktur des zu therapierenden Strahles durch die Injektion der Xiapex®-Lösung beseitigt wurde. Ist dies nicht der Fall, muss vom behandelnden Arzt eine Fingerstreckung durchgeführt werden, um im Erfolgsfall eine Lösung des Kontrakturstranges zu erreichen. Betrifft die Kontraktur an einem Finger zwei Gelenke (MCP-Gelenk und PIP-Gelenk), so muss die Fingerstreckung erst an dem Strang, der für die Kontraktur des MCP-Gelenkes ursächlich ist erfolgen. Danach kann die Streckung am Strang der das PIP-Gelenk betrifft ausgeführt werden. Zur Schmerzlinderung können vor der Fingerstreckung im Bereich der zu erwartenden Strangzerreißung Lokalanästhetika eingesetzt werden. Die Fingerstreckung bei einer Kontraktur, betreffend das MCP-Gelenk, wird ausgeführt, in dem das Handgelenk in gebeugter Stellung gehalten wird und gleichzeitig Zug auf den betroffenen Strahl durch 10-20 Sekunden anhaltende manuelle passive Streckung des Fingers ausgeübt wird. Bei Kontrakturen die das

PIP-Gelenk betreffen muss die Streckung des Fingers bei gleichzeitiger Beugung des MCP-Gelenkes erfolgen. Eine erfolgreiche Stranglösung bzw. Strangdurchbrechung zeigt sich durch eine Beseitigung bzw. Reduktion der Kontraktur und ist oft von einem akustischen Knackgeräusch begleitet. Kommt es nach der Streckung zu keiner Stranglösung bzw. Strangzerreißung können in einem Intervall von 5-10 Minuten maximal zwei weitere Streckversuche unternommen werden. Von mehr als drei Streckversuchen pro Gelenk in einer Therapiesitzung wird abgeraten [106].

### **3.1.6. Nachbehandlung**

Erweist sich die Therapie nach drei Streckversuchen am betroffenen Gelenk als frustan, so kann in vier Wochen eine Nachschau erfolgen. Persistiert die Kontraktur am betroffenen Gelenk und ist bis dahin keine Lyse des Stranges erfolgt, so kann eine erneute Injektion mit dem Medikament und im Anschluss nach frühestens 24 Stunden maximal drei erneute Streckversuche unternommen werden. Zur Nachbehandlung erhalten die Patienten eine Fingerschiene, die den betroffenen Strahl in maximaler Extension hält. Vorgesehen ist, dass die Schiene von den Patienten nachts konsequent für vier Monate getragen wird. Zudem wurden die Patienten angehalten einige Monate lang mehrmals täglich Fingerbeuge- und Streckbungen durchzuführen. Körperlich anstrengende Tätigkeiten, die die Hand stark belasten dürfen durchgeführt werden, sobald der behandelnde Arzt dazu die Freigabe erteilt. Dies erfolgt sofern keine Komplikationen vorliegen üblicherweise nach zwei Wochen [106].

### **3.2. Patienten**

Wir haben 78 Patienten in unserer Anwendungsbeobachtung erfasst. Wir haben als Einschlusskriterien eine therapiebedürftige Dupuytren-Kontraktur mit einem gut tastbaren Knoten oder Strang und dem Wunsch der Patienten, mit einem minimal-

invasiven Verfahren in Form der Collagenaseinjektion behandelt zu werden, festgelegt. Eingeschlossen wurden auch Patienten mit multiplen betroffenen Strahlen an einer oder beiden Händen, sowie Rezidiven oder vorausgegangenen Behandlungen (Operationen, minimalinvasive Verfahren) an anderen Strahlen. Das einzige Ausschlusskriterium waren Rezidive, die bereits am selben Strahl operiert worden waren oder am selben Strahl mit Collagenase behandelt worden waren. [60]

Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich mit 61 Männern und 17 Frauen eine Dominanz des männlichen Geschlechts. Die Hälfte der Patienten (n=39) konnte in ein 6-Monate Follow-up eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten beläuft sich auf 65,7 Jahre. Der jüngste Patient war zum Therapiezeitpunkt 37 Jahre alt, der älteste Patient 84. [60]

An 87 betroffenen Strahlen wurden 120 kontrahierte Gelenke mit 87 Injektionen behandelt. Bezüglich der betroffenen Strahlen zeigt sich eine klare Häufung zu Lasten der ulnar seitigen Strahlen vier und fünf. Der am häufigsten therapierte Strahl bzw. Finger war der 5. Strahl bzw. Kleinfinger (n=40). Es folgten der 4. Strahl bzw. Ringfinger (n=37) und der 3. Strahl bzw. Mittelfinger (n=8). Selten behandelten wir den 2. Strahl bzw. den Zeigefinger (n=2). [60]

Es wurden isolierte Kontrakturen betreffend das MCP-Gelenk (n=26) oder das PIP-Gelenk (n=28) und kombinierte Kontrakturen (n=33) mit betroffenen MCP- und PIP-Gelenken therapiert. [60]

Die damals gültigen Angaben des Herstellers haben bei kombinierten Kontrakturen keine gleichzeitige Therapie von MCP- und PIP-Gelenk in einer Sitzung vorgesehen. Wir haben uns an die Vorgaben des Herstellers gehalten und in diesen Fällen in erster Linie die Kontraktur des MCP-Gelenkes behandelt und auf eine Injektion im Kontaktbereich des PIP-Gelenkes im Rahmen derselben Therapiesitzung verzichtet.

Die Mehrheit der Patienten wurde mit einer einzigen Injektion behandelt (n=71). Zwei Injektionen wurden bei sechs Patienten durchgeführt. Ein einziger Patient wurde mit insgesamt vier Injektionen behandelt. [60]

Y-Stränge:

Zudem haben wir eine separate Patientengruppe von neun Patienten mit Collagenase behandelt bei denen sich ein palmarer, nach distal y-förmig teilender Kontrakturstrang für die Kontraktur von zwei nebeneinander liegenden Strahlen, ursächlich zeigt. Die Y-Stränge lagen immer zwischen dem Mittel- und Ringfinger oder Ring- und Kleinfinger. Diese Variante wird in der internationalen Literatur bei der Therapie des Morbus Dupuytren mit Collagenasen nicht erwähnt und auch in den Herstellerangaben des Medikamentes nicht berücksichtigt. Zur besseren Veranschaulichung der Pathologie haben wir bei einer Patientin prätherapeutisch zusätzlich zur Fotodokumentation (siehe Abb. 2 und Abb. 3) noch MRT-Bilder angefertigt (siehe Abb. 1). Es wurden in dieser Gruppe mit neun Injektionen am gemeinsamen Strang 18 Kontrakturen an MCP-Gelenken behandelt, wobei beim Aufdehnen des Stranges am Folgetag beide betroffenen Finger gestreckt wurden.

Die folgende Abbildung (Abb.1) zeigt den prätherapeutischen Befund eines Y-Stranges betreffend den Mittel- und Ringfinger einer Patientin in der MRT-Bildgebung:



Die folgenden Abbildungen (Abb.2 und Abb.3.) zeigen einen posttherapeutischen Befund mit Kontrakturen am Mittel-, Ring- und Kleinfinger, mit einem Y-Strang betreffend Mittel- und Ringfinger.

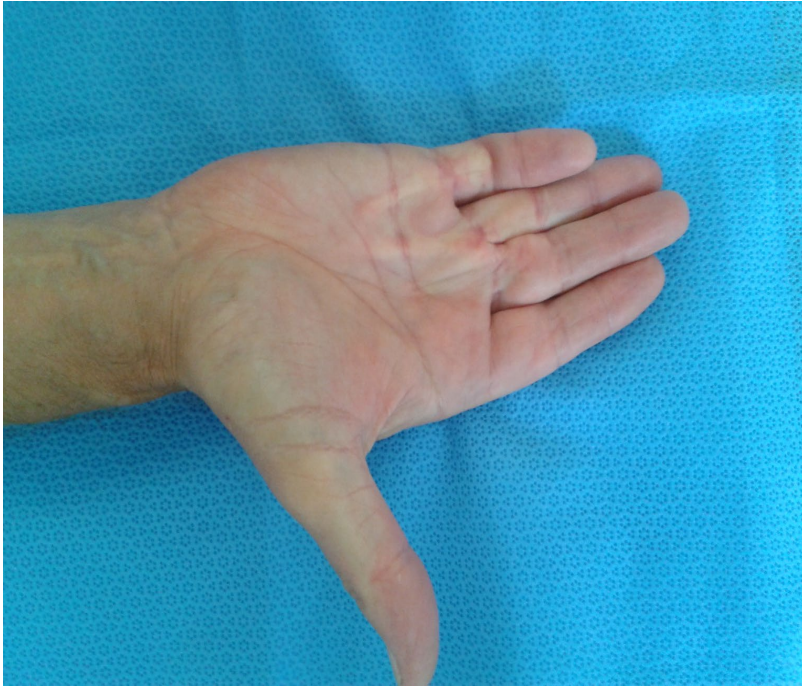


Abb. 2. Posttherapeutischer Befund mit sichtbaren Strängen



Abb. 3. Posttherapeutischer Befund ohne signifikante Kontraktur

### **3.3. Therapie**

#### **3.3.1. Allgemeines Therapieregime**

Nach der Indikationsstellung durch einen Facharzt für plastische Chirurgie oder

Orthopädie und Unfallchirurgie erfolgte eine ausführliche Dokumentation des prätherapeutischen Befundes. Es wurde die Anamnese des Patienten erhoben und die Kontrakturgrade mit einem speziellen Fingergoniometer ausgemessen. Zudem erfolgte eine Fotodokumentation des Befundes, sofern die Patienten dazu eingewilligt haben.

Durch Palpation des Stranges wurde die optimale Injektionsstelle ausgemacht. Unter sterilen Bedingungen erfolgte dann die Injektion in den Kontrakturstrang an drei Stellen gemäß den Herstellerangaben. Wie vom Hersteller vorgesehen, haben wir die Injektionslösung strikt nach Vorgabe rekonstituiert und uns an die empfohlene Dosis von 0,58mg Xiapex® gelöst in 0,25ml, zur Therapie von palmaren Strängen, betreffend Kontrakturen im MCP-Gelenk und 0,20ml zur Therapie von Strängen an den Phalangen, mit Kontrakturen betreffend das PIP-Gelenk gehalten. [60]

Die Injektion erfolgte ebenfalls nach Vorgaben mit einer 1ml Spritze und einer 27 Gauge Kanüle. Nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Minuten, in dem objektive und subjektive Nebenwirkungen der Patienten erfasst wurden, erhielten die Patienten einen Verband und wurden mit der Maßgabe sich in 24 Stunden zur Weiterbehandlung erneut vorzustellen und dem Hinweis die Verhaltensregeln zu beachten entlassen. [60]

Am Folgetag erfolgte nach der Entfernung des Verbandes eine ausführliche Inspektion und erneute Dokumentation der Nebenwirkungen. Vor der manuellen Strangzerreißung erhielten unsere Patienten eine Lokalanästhesie. Es wurde unter sterilen Bedingungen ein Mittelhandblock mit Scandicain® durchgeführt. Die Anwendung eines Lokalanästhesieverfahrens wird vom Hersteller als fakultativ erachtet. Wir haben dies durchgeführt, um die Therapie in einem für die Patienten möglichst schmerzarmen Setting durchführen zu können. Eine Analyse von Sanjuan-Cerveró et al. belegt die Vorteile mit einer signifikanten Schmerzreduktion, wenn die

Collagenasetherapie in Kombination mit einem lokalanästhetischen Verfahren durchgeführt wird [61]. Nordenskjöld et al. kommen in einer Studie mit 187 Patienten zu ähnlichen Schlüssen [62]. Nach Einsetzen der Anästhesie wurde mit dem Aufdehnen des Stranges begonnen. Nach maximal drei Versuchen erfolgte die abschließende Dokumentation mit erneuter Messung der Kontrakturgrade mit dem dafür vorgesehenen Fingergoniometer, einer Auflistung der Nebenwirkungen und einer Fotodokumentation. Im Anschluss erhielten die Patienten die palmare Streckeschiene, mit der Maßgabe diese in der Nacht konsequent zu Tragen. Zudem haben wir unseren Patienten sechs Einheiten Krankengymnastik zur Beübung des betroffenen Strahls rezeptiert. Im Falle von Komplikationen, wie zum Beispiel Hautrissen oder größeren Hämatomen haben wir die Patienten am nächsten Tag zu weiteren Befundkontrollen einbestellt. Zudem wurde mit den Patienten vereinbart, sich zu weiteren Nachuntersuchungen im Intervall und einer Abschlusskontrolle nach 6 Monaten einzufinden. [60]

### **3.3.2. Statistische Methodik**

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrakturgrade berechnet. Die berechneten Mittelwerte der Kontrakturgrade wurden zur besseren Übersicht auf ganze Zahlen gerundet, da Kontrakturgrade im Dezimalbereich mit dem Fingergoniometer nicht exakt messbar sind. Zum Nachweis der statistischen Signifikanz wurden p-Werte der prä- und posttherapeutischen Kontrakturgrade mit Welch's t-Test berechnet. Als statistisch signifikant haben wir p-Werte kleiner 0,05 angenommen. Zur Datenarchivierung und Berechnung der Daten wurde die Software Microsoft® Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, U.S.A.) verwendet. [60]



## **4. Ergebnisse**

### **4.1. MCP-Gelenke:**

An den 26 isoliert betroffenen MCP-Gelenken die von uns behandelt wurden betrug die prätherapeutische Kontraktur im Schnitt  $51^\circ$ . Wobei die maximale behandelte Kontraktur an einem MCP-Gelenk  $90^\circ$  und die minimale Kontraktur  $20^\circ$  betragen hat. Das sofortige Korrekturergebnis lag bei durchschnittlich  $0^\circ$  Restkontraktur (gerundet auf ganze Zahlen), wobei in einem Fall eine Restkontraktur von  $10^\circ$  verblieb. Diese Werte waren mit einem p-Wert von  $< 0,05$  statistisch signifikant. [60]

### **4.2. PIP-Gelenke:**

Bei den 28 isoliert betroffenen PIP-Gelenken, welche von uns behandelt wurden betrug die prätherapeutische Kontraktur im Schnitt  $63^\circ$ . Wobei die maximale behandelte Kontraktur an einem PIP-Gelenk  $90^\circ$  und die minimale Kontraktur  $30^\circ$  betragen hat. Das sofortige Korrekturergebnis lag bei durchschnittlich  $15^\circ$  Restkontraktur. Die Bandbreite reichte von  $0^\circ$  verbliebener Kontraktur bis  $45^\circ$  Restkontraktur. Auch diese Werte waren mit einem p-Wert von  $< 0,05$  statistisch signifikant.[60]

### **4.3. Kombinierte Kontrakturen (MCP-Gelenk und PIP-Gelenk)**

In 33 Fällen haben wir Kontrakturen behandelt die sowohl das MCP- als auch das PIP-Gelenk betrafen. Die gelenkübergreifende Gesamtkontraktur betrug prätherapeutisch im Schnitt  $96^\circ$ , wobei die maximale behandelte Gesamtkontraktur  $170^\circ$  und die minimale behandelte Kontraktur  $15^\circ$  betragen hat. Das sofortige Korrekturergebnis lag im Schnitt bei  $13^\circ$ . Die Bandbreite der verbliebenen Restkontraktur reichte von  $0^\circ$  bis  $70^\circ$ . Diese Werte waren mit einem p-Wert von  $< 0,05$  ebenfalls statistisch signifikant. [60]

### **4.4. Y-Stränge:**

Das durchschnittliche prätherapeutische Kontraktur in den MCP-Gelenken (n=18) lag

bei 51°, wobei die maximale Kontraktur 80° und die minimale Kontraktur 30° betragen hat und konnte posttherapeutisch auf durchschnittlich 2° reduziert werden, wobei im besten Fall eine vollständige Korrektur gelang und im schlechtesten Fall eine Restkontraktur von 20° verblieb.

#### **4.5. 6-Monate Follow-up MCP-Gelenke:**

In das Follow-up nach sechs Monaten konnten 16 von 26 behandelte MCP-Gelenke eingeschlossen werden. Die prätherapeutische Kontraktur im MCP-Gelenk dieser Patientengruppe betrug durchschnittlich 52° (20°-90°). Die durchschnittlich verbliebene Restkontraktur betrug 0° (gerundet auf ganze Zahlen). Bei einem Patienten war eine Restkontraktur von 10° verblieben. Es konnte somit ein durchschnittlicher Therapieerfolg von 52° Kontraktureduktion erzielt werden. Die maximale Kontraktureduktion betrug 90° und die minimale Kontraktureduktion lag bei 20°. Bei der Kontrolle nach 6 Monaten betrug die Kontraktur im Schnitt 0°. Die maximale Kontraktur nach 6 Monaten lag bei 5°. Diese Ergebnisse entsprechen nach 6 Monaten einer weiteren durchschnittlichen Kontraktureduktion von 1°. Dies ist bedingt dadurch, dass es bei einem Patienten zu einer Reduktion der Kontraktur von 10° kam. Somit war bei 15 Patienten nach sechs Monaten keine Kontraktur und kein Kontrakturprogress festzustellen. Bei einem Patienten kam es zu einer Kontraktur von 5°. Die Werte sind mit einem p-Wert < 0,05 statistisch signifikant. [60]

Es kam somit innerhalb der ersten sechs Monate nach der erfolgten Therapie zu keinem Rezidiv. Als Rezidiv haben wir eine Kontrakturprogression von mehr als 20° angesehen. Diese Definition eines Rezidivs wurde im Jahr 2014 durch einen internationalen Consensus festgelegt [63]. Die Definition eines Rezidivs mit einer Kontrakturprogression von mehr als 20° an einem einzelnen Gelenk nach zwölf Monaten im Vergleich zum posttherapeutischen Ergebnis nach 6 Wochen wurde im Jahr 2017 durch einen internationalen Consensus bestätigt [64].

Abb. 4 zeigt eine isolierte Kontraktur am 4. Strahl einer Hand betreffend das MCP-Gelenk: [60]

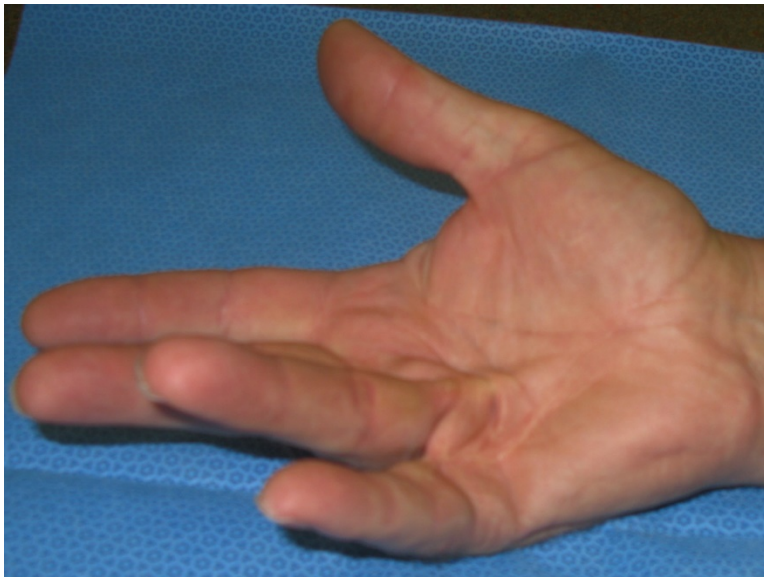
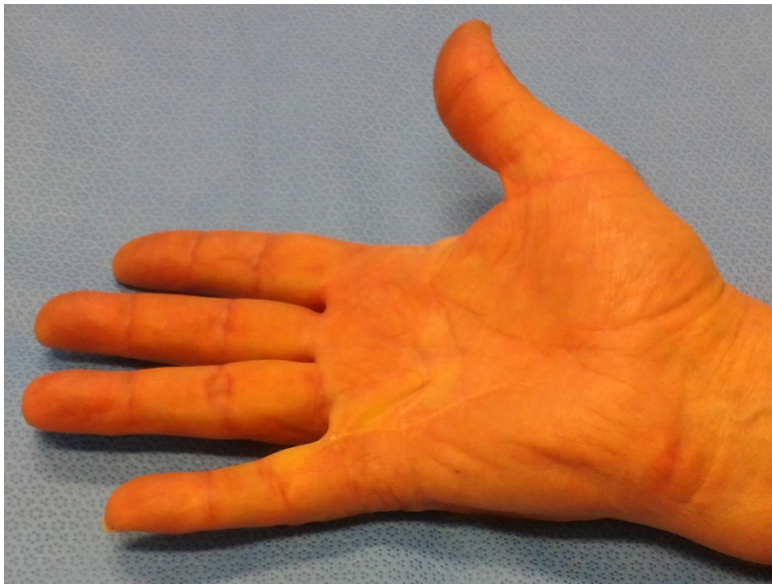


Abb. 5 zeigt den selben Strahl posttherapeutisch mit 2 Blutblasen und aufgehobener Kontraktur im MCP-Gelenk: [60]



Abb. 6 zeigt den selben Strahl nach 6 Monaten mit den abgeheilten Blutblasen und ohne Kontrakturrezidiv im MCP-Gelenk: [60]



#### **4.6. Follow-up PIP-Gelenke:**

In das Follow-up nach sechs Monaten betreffend die isolierten PIP-Gelenke konnten wir 12 von 28 behandelten Gelenke einschließen. Der durchschnittliche prätherapeutische Kontrakturgrad konnte hier von 70°, wobei die maximale Kontraktur 90° betragen hat und die minimale Kontraktur bei 30° lag, initial auf eine durchschnittliche Restkontraktur von 20° korrigiert werden. Die minimale verbleibende Restkontraktur betrug 0°, die maximale betrug 40°. Der durchschnittliche Korrekturerfolg lag bei 50°. Der minimale erzielte Korrekturerfolg lag bei 30°, der maximale bei 75°. Nach sechs Monaten zeigte sich bei den untersuchten Gelenken eine durchschnittliche Kontraktur von 40°. Der kleinste Kontrakturgrad lag bei 0°, der größte bei 60°. Nach sechs Monaten verblieb somit ein durchschnittlicher Korrekturerfolg von 30°. Diese Werte waren mit einem p-Wert < 0,05 statistisch signifikant. Im besten Fall lag ein Korrekturerfolg von 55° vor. Im

schlechtesten Fall lag nach sechs Monaten kein Korrekturerfolg mehr vor. Im Schnitt kam es nach sechs Monaten im Vergleich zu den posttherapeutischen Messungen zu einer Kontrakturprogression von  $13^\circ$ . Im besten Fall lag keine Progression vor. Im schlechtesten Fall lag die Progression der Kontraktur bei  $40^\circ$ . Bei der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten lag nur bei einem der zwölf Patienten eine Kontraktur unter  $5^\circ$  vor. Fünf Patienten haben ein Rezidiv mit einer Kontrakturn Zunahme von über  $20^\circ$  nach sechs Monaten erlitten. Bei der Hälfte der Patienten zeigt sich nach sechs Monaten aber eine Reduktion der Kontraktur von über, oder zumindest 50%, sofern als Referenz der prätherapeutische Ausgangswert herangezogen wird. [60]

#### **4.7. Follow-up kombinierte Kontrakturen (MCP- und PIP-Gelenk):**

In der Gruppe der kombinierten Kontrakturen konnten wir 16 von 33 behandelten MCP-Gelenken und 16 von 33 PIP-Gelenken nach sechs Monaten nachuntersuchen. Die prätherapeutische durchschnittliche Gesamtkontraktur über beide Gelenke betrug  $91^\circ$ , wobei die maximale Kontraktur bei  $140^\circ$  und die minimale bei  $15^\circ$  lag. Posttherapeutisch lag die durchschnittliche Kontraktur bei  $18^\circ$ . Im besten Fall lag nach der Therapie keine Kontraktur mehr vor, die maximal ausgeprägte Kontraktur betrug nach der Therapie  $70^\circ$ . Im Schnitt konnte somit eine Reduktion der Kontraktur um  $73^\circ$  erreicht werden, wobei die maximale Kontraktureduktion  $120^\circ$  und die minimale  $15^\circ$  betragen hat. Bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten lag der durchschnittliche Kontrakturngrad über beide Gelenke bei  $31^\circ$ . Im besten Fall lag keine Kontraktur vor. Die maximale Kontraktur nach sechs Monaten betrug  $110^\circ$ . Die durchschnittliche Kontraktureduktion lag nach sechs Monaten bei  $61^\circ$ . Die maximale Kontraktureduktion betrug nach sechs Monaten  $100^\circ$ . Diese Werte waren mit einem p-Wert  $< 0,05$  statistisch signifikant. Im schlechtesten Fall betrug die Gesamtkontraktur nach sechs Monaten  $5^\circ$  mehr als prätherapeutisch. Die

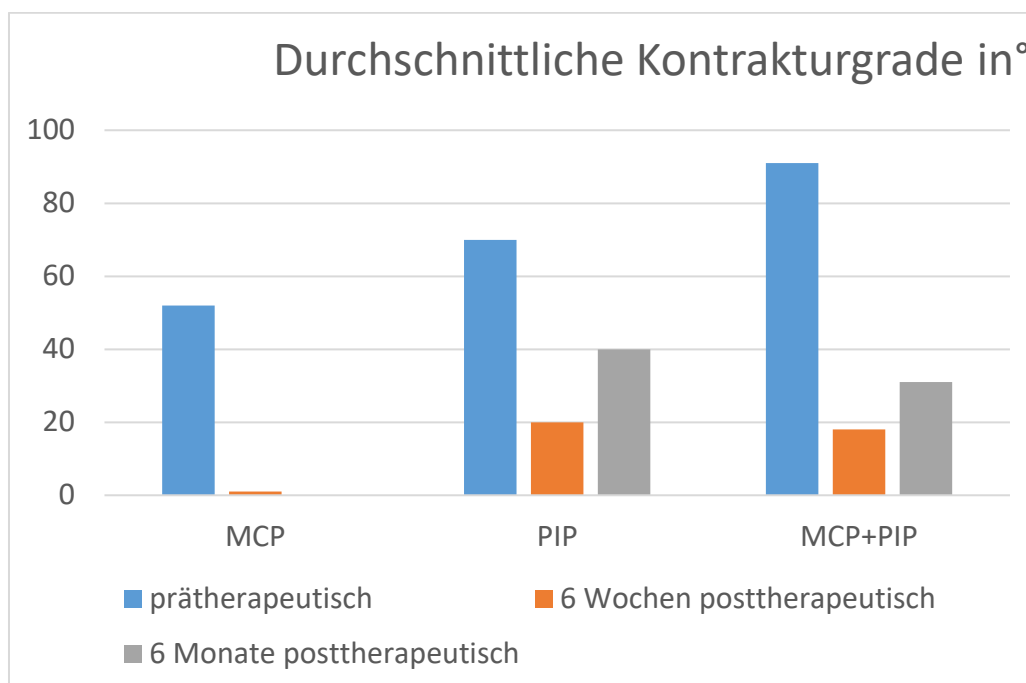
Kontrakturprogression lag nach sechs Monaten im Mittel bei 12°. Im besten Fall kam es zu einer weiteren Kontraktureduktion von 20° und im schlechtesten Fall zu einer Progression von 60°. In fünf der 16 Fälle lag die Kontraktur nach sechs Monaten bei 0° bis maximal 5°. In einem Viertel der Fälle trat ein Rezidiv mit einer Kontraktur von größer 20° auf. [60]

Bei den MCP-Gelenken der kombinierten Kontrakturen lag der durchschnittliche prätherapeutischer Kontrakturgrad bei 39°, wobei die maximale Kontraktur 70° und die minimale Kontraktur 5° betragen hat. Posttherapeutisch lag der durchschnittliche Kontrakturgrad bei 0°, was einer durchschnittlichen Kontraktureduktion von 39° entspricht. Die maximale Kontraktureduktion betrug 70° und die minimale 5°. Bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten lag die durchschnittliche Kontraktur bei 6°, wobei im besten Fall keine Kontraktur vorlag und im schlechtesten Fall eine Kontraktur von 20° vorlag. Der durchschnittliche Kontrakturerfolg nach sechs Monaten beträgt somit 33°. Die maximale Kontraktureduktion lag bei 70°. Im schlechtesten Fall betrug die Kontraktur nach sechs Monaten 5° mehr als der prätherapeutische Ausgangswert. Diese Werte sind mit einem p-Wert von < 0,05 statistisch signifikant. Die durchschnittliche Kontrakturprogression lag nach sechs Monaten bei 6°. Im besten Fall kam es zu keiner Progression, im schlechtesten Fall lag diese bei 20°. Bei zehn der 16 untersuchten Gelenke lag nach sechs Monaten eine Kontraktur von 5° oder weniger vor. Zu einem Rezidiv von 20° oder mehr kam es an keinem einzigen Gelenk. [60]

Bei den PIP-Gelenken der kombinierten Kontrakturen lag der durchschnittliche prätherapeutischer Kontrakturgrad bei 51°, wobei die maximale Kontraktur 100° und die minimale Kontraktur 10° betragen hat. Posttherapeutisch lag der durchschnittliche Kontrakturgrad bei 18°, wobei im besten Fall keine Kontraktur mehr vorlag und im schlechtesten Fall eine Restkontraktur von 70° vorlag. Die

durchschnittliche Kontrakturreduktion lag folglich bei 33°. Die maximale Kontrakturreduktion betrug 65° und die minimale 10°. Bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten lag die durchschnittliche Kontraktur bei 23°, wobei im besten Fall keine Kontraktur vorlag und im schlechtesten Fall eine Kontraktur von 90° vorlag. Der durchschnittliche Kontrakturerfolg nach sechs Monaten beträgt somit 28°. Die maximale Kontrakturreduktion lag bei 60°. Im schlechtesten Fall lag kein Korrekturerfolg mehr vor. Diese Werte sind mit einem p-Wert von  $< 0,05$  statistisch signifikant. Die durchschnittliche Kontrakturprogression lag nach sechs Monaten bei 6°. Im besten Fall kam es zu einer weiteren Kontrakturreduktion von 20°, im schlechtesten Fall lag die Progression bei 40°. Bei vier der 16 untersuchten Gelenken lag nach sechs Monaten eine Kontraktur von 5° oder weniger vor. Zu einem Rezidiv von 20° oder mehr kam es bei zwei Gelenken. [60]

Eine Veranschaulichung der Ergebnisse liefert Abbildung 7: [60]



Einen Überblick über die Rezidivraten liefert Abbildung 8: [60]

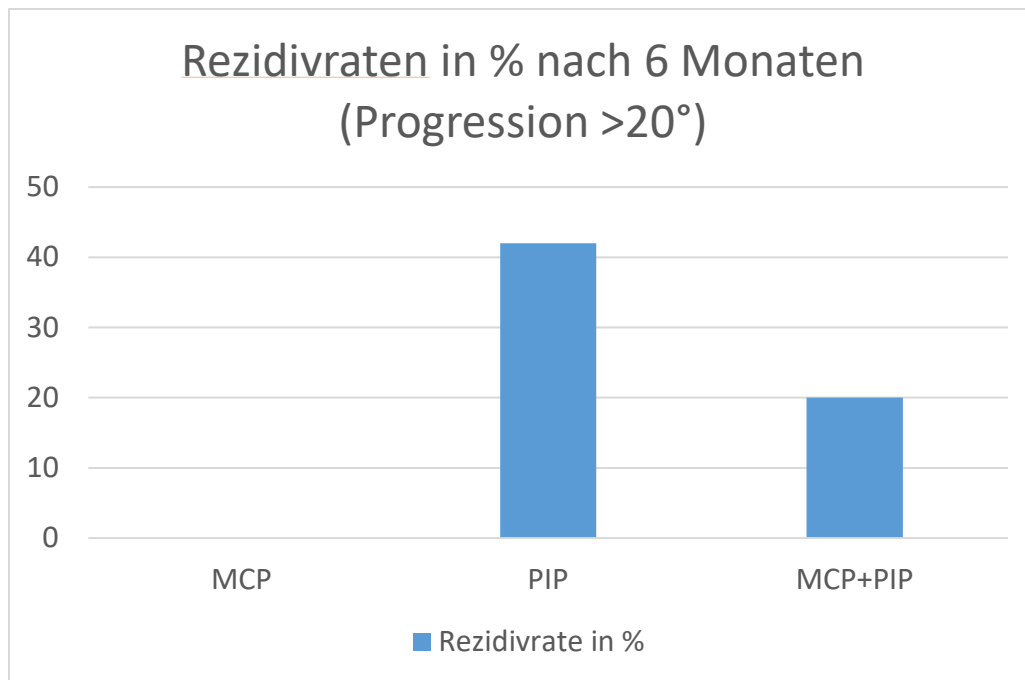


Abb. 9 zeigt die Einzelergebnisse der isoliert therapierten MCP-Gelenke im 6-Monate Follow-up:

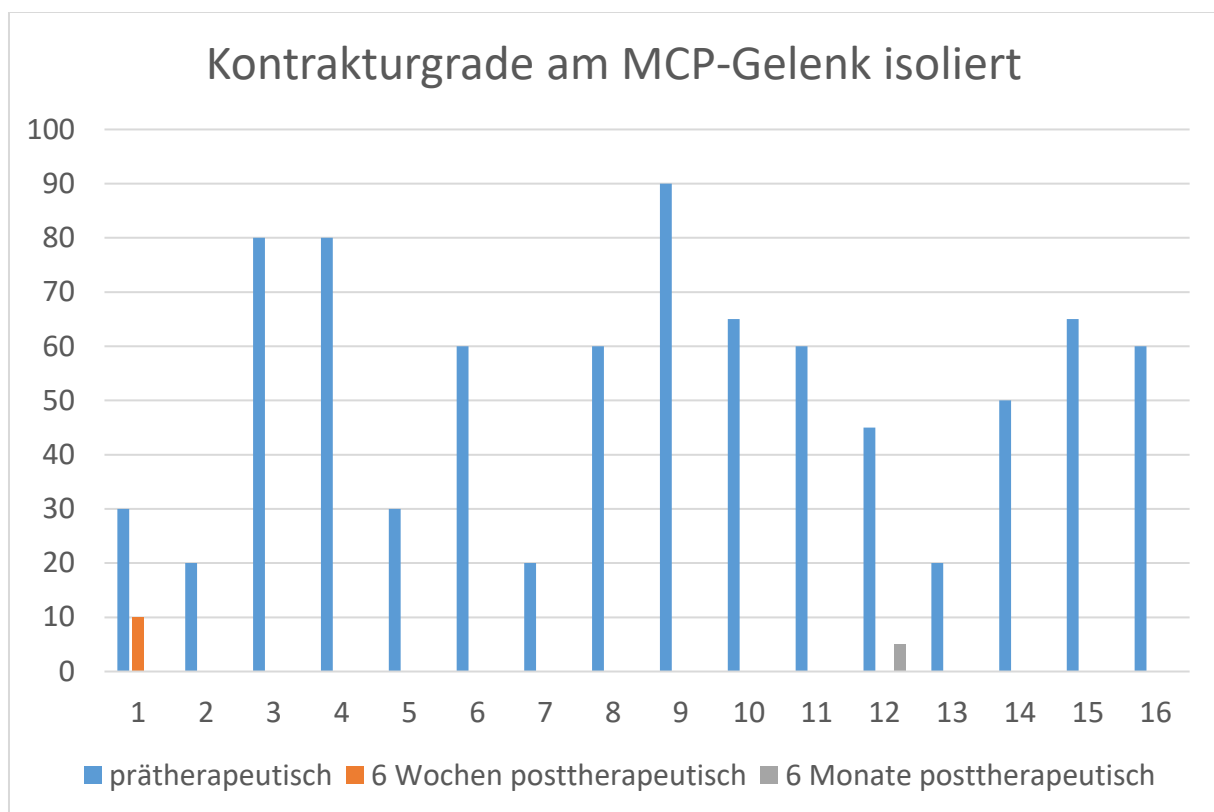




Abb. 10 zeigt die Einzelergebnisse der isoliert therapierten PIP-Gelenke im 6-Monate Follow-up:

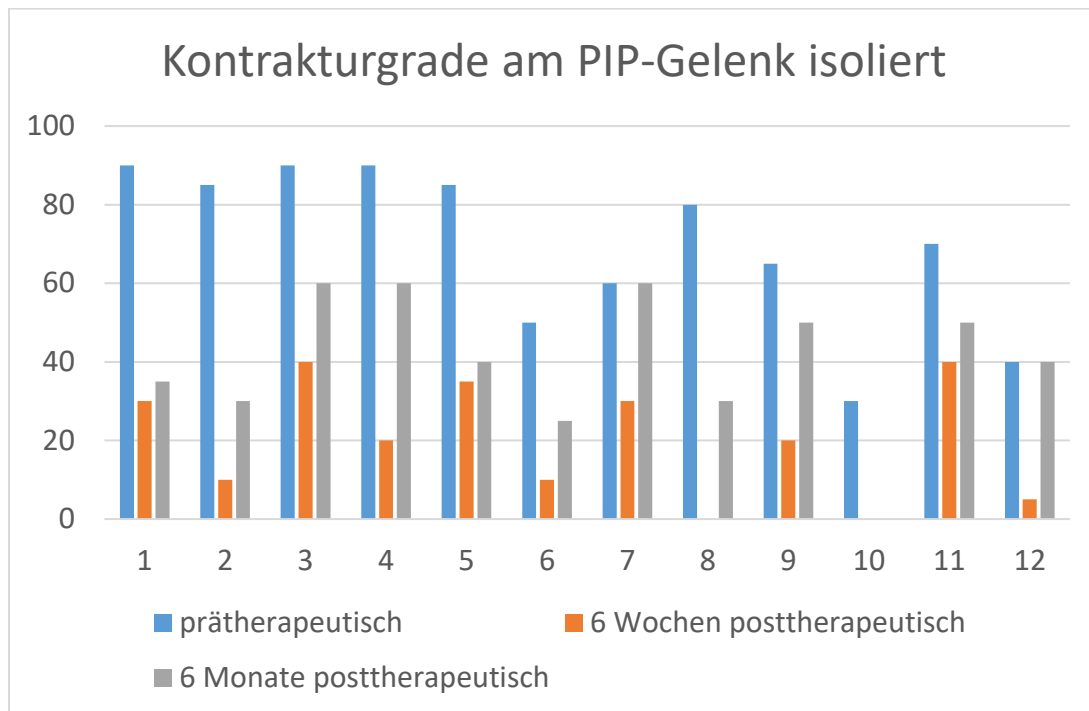


Abb. 11 zeigt die Einzelergebnisse der Gesamtkontraktur bei betroffenen MCP- und PIP-Gelenken am selben Strahl im 6-Monate Follow-up:

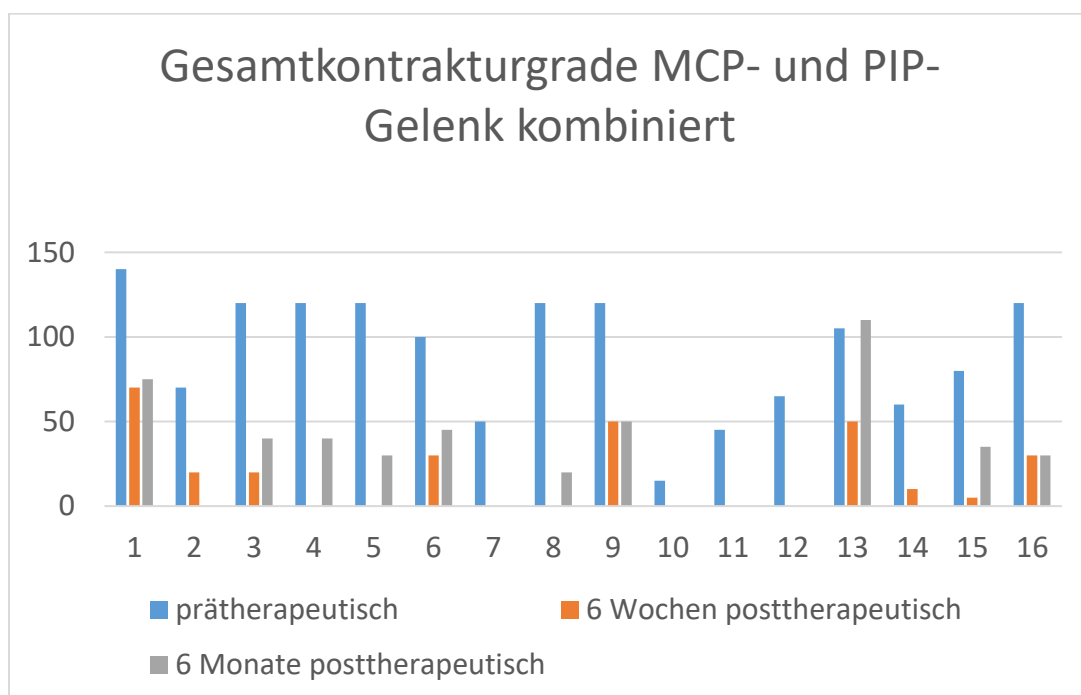


Abb. 12 zeigt die Einzelergebnisse der MCP-Gelenke bei betroffenen MCP- und PIP-Gelenken am selben Strahl im 6-Monate Follow-up:

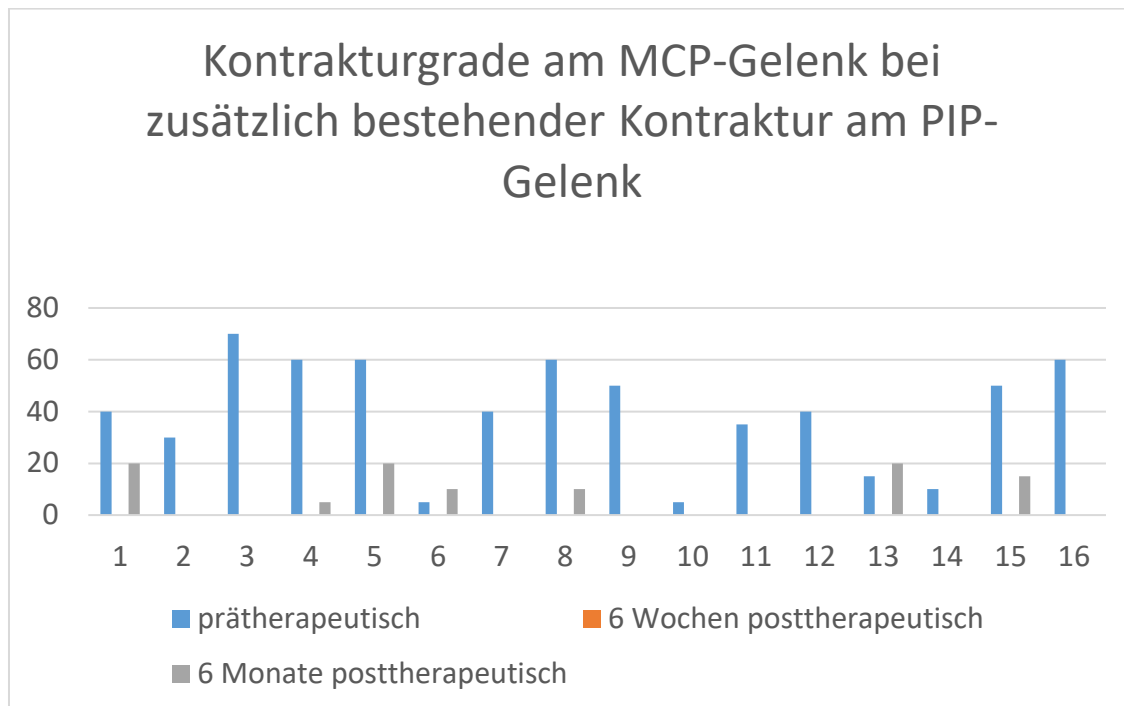
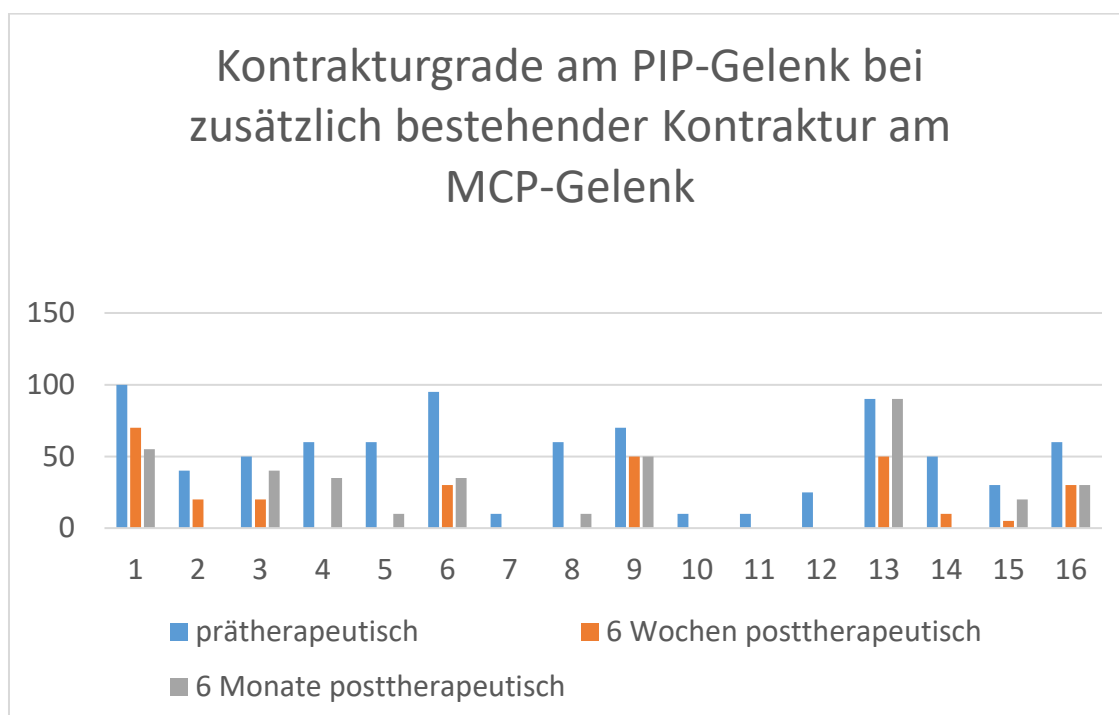


Abb. 13. zeigt die Einzelergebnisse der PIP-Gelenke bei betroffenen MCP- und PIP-Gelenken am selben Strahl im 6-Monate Follow-up:



#### **4.8. Komplikationen und unerwünschte Wirkungen:**

Als häufigste Nebenwirkung imponierte in 36 Fällen eine lokale Schwellung. In 25 Fällen kam es zu einer Hämatombildung und in 17 Fällen zu einer lokalen temporären lividen Verfärbung. In acht Fällen kam es zu Blutblasenbildung.

Behandlungsbedürftig waren 16 kleine Hautrisse und vier kleine Hautdefekte mit initialen Blutungen, die alle mit konservativer Wundbehandlung erfolgreich behandelt werden konnten. Eine temporäre und reversible Lymphknotenschwellung axillärer Lymphknoten trat fünf Mal auf. Drei Mal kam es zu lokalen Rötungen und zwei Mal zu lokaler Blasenbildung. Einmalig kam es zu einer kurzzeitigen und vollständig reversiblen Durchblutungsstörung eines Fingers mit deutlich verlangsamter Rekapillarisation, am ehesten bedingt durch einen Vasospasmus. Ein Patient erlitt eine kurze Schwindelattacke, welche am ehesten orthostatisch bedingt war. Bei 13 Injektionen hatten wir keinerlei Nebenwirkungen zu verzeichnen. [60]

Bei der Behandlung der Y-Stränge traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Es wurden die üblichen Komplikationen wie Schwellungen, Hämatome und Hautrisse registriert.

#### **5. Diskussion:**

##### **5.1. Therapieverfahren:**

Die an Morbus Dupuytren erkrankten Patienten sind je nach Kontrakturausprägung und individuellem Anforderungsprofil an die Funktion der Hand bzw. der Finger unterschiedlich stark durch die Erkrankung beeinträchtigt. Im Alltag bestehen insbesondere bei der Verrichtung manueller Tätigkeiten teils erhebliche Einschränkungen. Die Aufgabe der behandelnden Ärzte ist es aus den verschiedensten Therapieoptionen das ideale und bestgeeignetste Verfahren für die jeweiligen Patienten auszuwählen. Dies, sollte unter Berücksichtigung des

vorliegenden Krankheitsstadiums bzw. Kontrakturgrades und den Ansprüchen bzw. Anforderungen der zu behandelnden Patienten erfolgen. Ebenso sollte das Augenmerk auf den Allgemeinzustand der Patienten, die Rehabilitationsphase und die zu erwartenden Erfolgsaussichten des jeweiligen Therapieverfahrens gerichtet werden.

Als bekannte und etablierte chirurgische Verfahren stehen seit Jahren die partielle Aponeurektomie und die minimalinvasive perkutane Nadelfasziotomie (PNF) zur Verfügung. Im Jahr 2011 wurde das Spektrum der in Deutschland möglichen Therapieverfahren um ein weiteres minimalinvasives Verfahren erweitert. Es besteht nun die Möglichkeit zur enzymatischen Lyse mittels Injektion von Collagenasen aus *Clostridium histolyticum* und anschließender manueller Strangzerreißung bzw. Strangdurchbrechung. Hurst et al. berichteten in der 2009 in den U.S.A. veröffentlichten CORD-I-Studie über erfolgreiche Behandlungen Dupuytren'scher Kontrakturen mittels Collagenaseinjektionen [58]. Im Vergleich zu einer Placebogruppe konnten statistisch signifikante Therapieerfolge erzielt werden, die im Vergleich zu operativen Verfahren Stand hielten. Mehrheitlich kam es zu keinen schweren Komplikationen. Bei 308 behandelten Patienten waren zwei Beugesehnenrupturen zu beklagen. Langzeitergebnisse lagen in dieser Studie noch nicht vor. Im Jahr 2011 wurde die erste deutsche Studie zu Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit Injektion von mikrobiellen Kollagenasen von Spanholtz et al. publiziert [3]. Die Therapieerfolge an zwölf behandelten Strängen waren statistisch signifikant [3]. Erste Langzeitergebnisse wurden von Watt et. al im Jahr 2010 veröffentlicht, die acht Patienten über einen Zeitraum von acht Jahren beobachten konnten [59]. Diese Langzeitbeobachtung zeigte für das MCP-Gelenk erfolgversprechendere Ergebnisse als für das PIP-Gelenk, bei einer allgemein hohen Patientenzufriedenheit. Eine hohe Patientenzufriedenheit lag auch in der 2012 von

Knobloch et. al veröffentlichten Studie vor [65]. Hier wurde die Patientenzufriedenheit der mit Collagenaseinjektion in Deutschland behandelten Patienten mit der deutschen Version des Brief Michigan Hand Outcomes Questionnaire evaluiert [66].

## **5.2. Komplikationen**

Als häufige Komplikation treten Hautrisse auf. Gehäuft kommt es zu Hautrissen bei der Behandlung von Kontrakturen beim PIP-Gelenk am Kleinfinger, worauf Hallock und Knobloch bereits 2012 hinwiesen [67],[68]. Auch in unserer Studie waren acht Hautrisse und zwei kleinere Hautdefekte unter den Komplikationen gelistet.

Bei einem unserer Patienten kam es zu einer temporären Minderperfusion nach der Injektion von Collagenase. Über diese Komplikation die sowohl nach der Injektion, als auch nach der Strangdurchbrechung auftreten kann, berichten auch Spiers et al. [69]. Eine genauere Untersuchung über Hautrisse in Zusammenhang mit der Collagenasetherapie beim Morbus Dupuytren veröffentlichten Sanjuan-Cervero et al. [70]. Bei 157 mit Collagenase behandelten Patienten zeigte sich in 33,1 % der Fälle die Komplikation eines Hautrisses. Der durchschnittliche Hautriss war 1,12mm lang. Im Schnitt brauchten die Wunden 11,14 Tage bis zur vollständigen Abheilung. Es wurden antiseptische und nicht-antiseptische Verbände verwendet, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Alle Wunden heilten komplikationslos ab [70].

Rozen et al. veröffentlichten im Jahr 2012 eine Studie über mögliche Spätfolgen nach erfolgter Therapie mit Collagenase. Bei zwei von zwölf Patienten die nach zwölf Monaten eine Nachschau erhielten, war es auf Grund von persistierenden Schmerzen erforderlich geworden narbige Veränderungen operativ zu entfernen [71]. Im Jahr 2014 publizierte King eine Arbeit, in der Patienten über Kälteintoleranz nach vorausgegangener Collagenaseinjektion klagten [72]. In einer Studie über Patienten die nach Behandlung mit Collagenase im Intervall eine partielle Fasziektomie

erhielten, berichteten Hay et. al im Jahr 2014, dass in vier der 15 Fälle Veränderungen der anatomischen Begebenheiten vorlagen [73]. In unserem Patientenkollektiv beklagte keiner der Patienten nach sechs Monaten persistierende Beschwerden.

Eine umfassende Übersicht betreffend die Komplikationsraten der Collagenase Therapie im Vergleich zur operativen Fasziotomie geben Peimer et al in ihrer Metaanalyse die 59 Studien und über 8000 Patienten berücksichtigt. Leichtere Komplikationen wie Hämatome und Hautrisse treten gehäuft bei der Collagenasetherapie auf. Schwere Komplikationen wie Gefäßverletzungen, Beugesehnenrupturen oder Nervenverletzungen treten hingegen häufiger bei dem operativen Verfahren auf [57].

Über schwerwiegende Komplikationen nach erfolgter Collagenasebehandlung zur Therapie einer Dupuytren'schen Kontraktur berichten Wozniczka et al. [74] In zwei Fällen wurde auf Grund der Komplikationen eine Fingeramputation erforderlich. Einmal auf Grund von persistierenden Perfusionsproblemen nach vorausgegangener Collagenaseinjektion und ein weiteres Mal auf Grund eines ausgeprägten Hautdefektes, wobei der Patient einen Rekonstruktionsversuch ablehnte [74].

Eine Meta-Analyse von Sanjuan-Cerveró et al. [75], die 4456, mit Collagenase therapierte Patienten einschließt, weist als häufigste Komplikationen in 54,4% der Fälle lokale Schwellungen, gefolgt von Hämatomen in 42,9% der Fälle und Schmerzen an der oberen Extremität in 28,3% der Fälle aus [75]. Lokale Schwellungen und Hämatome traten auch in unserem Patientenkollektiv als häufigste Komplikationen auf.

Krefter et al. veröffentlichten eine Metaanalyse zum Vergleich der Häufung von Komplikationen, betreffend die unterschiedlichen Therapieverfahren der Morbus Dupuytren. Die meisten Gefäß- und Nervenverletzungen traten perioperativ bei der

Fasziektomie auf. Schwellungen wurden als typische Komplikation der Collagenasebehandlung mit Häufung bei diesem Verfahren registriert. Hautrisse traten gleichermaßen gehäuft bei der Collagenasebehandlung und der perkutanen Nadelfasziotomie auf [76].

### **5.3. Klinische Ergebnisse**

Die klinischen Ergebnisse der Therapie des Morbus Dupuytren mit Collagenaseinjektionen wurden in mehreren Studien aus Europa, Australien und den U.S.A. festgehalten:

Alberton et al. aus Italien konnten 40 Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachten. Bei 67,5% der Patienten liegt nach sechs Monaten ein Therapieerfolg mit einer Korrektur der Kontraktur auf 0° bis maximal 5° vor [77]. In unserem Patientenkollektiv liegt die vergleichbare Erfolgsrate der isoliert behandelten MCP-Gelenke bei 100% und bei 8,3% betreffend die isoliert behandelten PIP-Gelenke. Bei den kombinierten Kontrakturen mit betroffenem MCP- und PIP-Gelenk liegt die gelenkübergreifende Erfolgsrate bei 31,3%. Betrachtet man MCP- und PIP-Gelenk separat, so ergibt sich eine Erfolgsrate von 63% für das MCP-Gelenk und von 25% für das PIP-Gelenk.

Die multizentrische Point X Studie von Warwick et al. schließt 254 mit Collagenase behandelte Patienten aus sieben verschiedenen europäischen Ländern ein, die über einen Zeitraum von sechs Monaten nachbeobachtet werden konnten. Als Therapieerfolg wird die durchschnittliche erzielte Kontraktureduktion angegeben, die bei 41° liegt [78]. Die durchschnittliche Kontraktureduktion nach sechs Monaten liegt in unserem Patientenkollektiv bei 49°.

Die JOINT I und JOINT II Studies von Witthaut et al. [79] schließen 587 Patienten ein, die über einen Zeitraum von neun Monaten nachuntersucht werden konnten. Es wurden 531 MCP-Gelenke behandelt, wobei eine durchschnittliche

Kontrakturreduktion von 55° erreicht werden konnte. Zudem wurden 348 PIP-Gelenke behandelt. Hier lag die durchschnittliche Kontrakturreduktion bei 25°. Bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten lag die durchschnittliche Kontrakturreduktion bei 52° bei den MCP-Gelenken und bei 30° bei den PIP-Gelenken [79].

In Österreich wurden zwei Studien mit jeweils einjähriger Nachbeobachtung durchgeführt. Binter et al. [80] berichten bei isolierten Kontrakturen am MCP-Gelenk über eine volle Streckfähigkeit nach zwölf Monaten in 13 von 14 behandelten MCP-Gelenken. Bei den PIP-Gelenken liegt eine volle Streckfähigkeit in drei von acht Fällen vor. Bei den kombinierten Kontrakturen mit betroffenem MCP- und PIP-Gelenk ist dies bei fünf von 18 therapierten Strahlen der Fall [80]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie. In unserem Patientenkollektiv lag bei den isoliert behandelten MCP-Gelenken nach sechs Monaten in 15 der 16 therapierten Gelenken eine volle Streckfähigkeit vor. Bei den isoliert behandelten PIP-Gelenken war dies nur in einem von zwölf Gelenken möglich und bei den kombinierten Kontrakturen in vier von 16 Fällen.

Arora et al. [81] berichten bei der Nachuntersuchung von Patienten, die eine Collagenasebehandlung erhalten haben nach zwölf Monaten von einer durchschnittlichen Korrektur im MCP-Gelenk von 39° prätherapeutisch auf 9° und von 51° auf 30° betreffend das PIP-Gelenk [81]. In unserem Patientenkollektiv verblieb nach sechs Monaten eine Kontrakturreduktion von durchschnittlich 52° auf 0° bei den MCP-Gelenken und von durchschnittlich 50° auf 30° bei den isoliert behandelten PIP-Gelenken.

Sanjuán-Cerveró et al. berichten in ihrem 1-Jahres-Follow-up nach Behandlung mit Collagenase von höheren Erfolgsraten bei Behandlung des MCP-Gelenkes im Vergleich zu kombinierten Kontrakturen an MCP- und PIP-Gelenk [82]. Auch in



unserem Patientengut erzielten wir die besten Ergebnisse bei der Behandlung der MCP-Gelenke.

Sood et al. aus den U.S.A. zeigten in einer Studie in der 16 Patienten mit 27 Injektionen behandelt worden waren, dass nach zwölf Monaten in 74,1% der Fälle eine Kontrakturreduktion von 50% oder mehr, des Ausgangsbefundes erreicht werden konnte [83]. In unserem Patientenkollektiv trifft dies bei den isoliert behandelten MCP-Gelenken zu 100 Prozent zu und bei den isoliert behandelten PIP-Gelenken in jedem zweiten Fall.

Peimer et al. [84] veröffentlichen 2015 die 5-Jahresergebnisse der multinationalen Cordless Studiengruppe. Diese Studie gibt erstmals Auskunft über die Langzeiteffektivität der Collagenasetherapie in einem größeren Patientenkollektiv. In 47% der Fälle war es nach fünf Jahren zu einer Kontrakturprogression von 20° oder mehr gekommen. Dies betrifft 39% der MCP-Gelenke und 66% der PIP-Gelenke. Die Studienautoren definierten ein Rezidiv mit einer Kontrakturprogression von 30° oder mehr. Nach dieser Definition kam es in 32% der Fälle zu einem Rezidiv, wobei dies bei 26% der MCP-Gelenke und 46% der PIP-Gelenke der Fall war. Verglichen mit den operativen Standardverfahren halten die Rezidivraten diesen stand [84]. Laut der Rezidivdefinition der Autoren trat bei unseren Patienten nach sechs Monaten an keinem der isoliert behandelten MCP-Gelenken ein Rezidiv auf. Bei den isoliert behandelten PIP-Gelenken waren nach sechs Monaten bereits bei 42% der behandelten Gelenke ein Rezidiv zu beklagen. Bei den kombinierten gelenkübergreifenden Kontrakturen mit betroffenem MCP- und PIP-Gelenk lag die Rezidivrate nach sechs Monaten bei 25%. Betrachtet man die betroffenen Gelenke der kombinierten Kontrakturen separat, so ist an den MCP-Gelenken kein Rezidiv zu beklagen und bei den PIP-Gelenken in 12,5% der Fälle. Unsere Ergebnisse zeigen zufriedenstellendere Resultate bei der Behandlung der MCP-Gelenke und

kombinierter Kontrakturen, als bei der Behandlung isolierter Kontrakturen am PIP-Gelenk. Lauritzson und Atroshi [85] dokumentierten Therapieerfolge zwei Jahre nach der Kollagenaseinjektion. Auch in deren Studie zeigten sich zufriedenstellendere Ergebnisse am MCP-Gelenk als am PIP-Gelenk. Bei den MCP-Gelenken lag nach zwei Jahren in 80% der Fälle eine komplette Korrektur der Kontraktur vor, wohingegen dies bei den PIP-Gelenken in weniger als der Hälfte der Fälle der Fall war [85]. Van Beek et al. verzeichnen in ihrer Studie nach zwei Jahren ebenfalls eine höhere Rezidivrate bei den PIP-Gelenken (62,1%) als bei den MCP-Gelenken (28,2%) [86].

Mit der Collagenasetherapie fortgeschrittener Kontrakturen am PIP-Gelenk beschäftigen sich Skirven et al. [87], die in ihrer Studie 22 PIP-Gelenke mit Kontrakturen über 40° therapierten. Vier Wochen später zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der Kontraktur von 56° prätherapeutisch auf 7° [87]. In unserem Patientenkollektiv lag bei 26 der 28 isoliert behandelten PIP-Gelenken ein durchschnittlicher Kontrakturgrad von 40° oder mehr vor. Die durchschnittliche prätherapeutische Kontraktur lag bei 56° und betrug posttherapeutisch nach sechs Wochen 16°. In der aus zwölf Patienten bestehenden Gruppe die wir nach sechs Monaten nachuntersuchen konnten lag bei elf der zwölf Patienten eine isolierte Kontraktur von 40° oder mehr am PIP-Gelenk vor. Der durchschnittliche Ausgangswert des Kontrakturgrades lag bei 70° und konnte auf durchschnittlich 20° posttherapeutisch korrigiert werden. Nach sechs Monaten betrug die durchschnittliche Kontraktur 40°. Die Ergebnisse sind mit jenen der Studie von Skirven et al. bezüglich der Korrektur der Kontraktur, bei noch höheren prätherapeutischen Ausgangswerten in unserem Kollektiv, durchaus vergleichbar. Einen Vergleich bezüglich der Effektivität der Collagenasetherapie zur Therapie kombinierter Kontrakturen am MCP- und PIP-Gelenk und der Therapie isolierter

Kontrakturen am PIP-Gelenk lieferten Hayton et al. [88] mit ihrer veröffentlichten Studie. Bei einer Behandlung des MCP-Gelenkes kommt es in 41% der Fälle zu einer Korrektur des betroffenen PIP-Gelenkes am selben Strahl. Isoliert betroffene PIP-Gelenke können in 39% der Fälle erfolgreich korrigiert werden [88]. In unserem Patientenkollektiv konnte bei der Therapie kombinierter Kontrakturen initial in 18 von 33 Fällen (55%) eine vollständige Korrektur der Kontraktur des PIP-Gelenkes erreicht werden. Lag eine isolierte Kontraktur im PIP-Gelenk vor, so war nur in zehn von 28 Fällen (36%) initial eine vollständige Korrektur zu erreichen. Eine Ursache dafür könnte die höhere prätherapeutische Durchschnittskontraktur von 63° in der Gruppe der isolierten PIP-Gelenke im Vergleich zu 54° bei den PIP-Gelenken in der Gruppe der kombinierten Kontrakturen sein. [60]

Im Jahr 2015 veröffentlichten Badalamente et al. [89] die Ergebnisse von 644 mit Collagenase therapierten PIP-Gelenken. Bei 27% der therapierten Gelenke konnte mit einer Injektion ein voller Therapieerfolg erzielt werden. Bei 49% der Gelenke kam es durch die Collagenaseinjektion zu einer Reduktion der Kontraktur. Wurde im Intervall eine weitere Injektion durchgeführt, so konnte bei 34% der Behandlungen ein voller Therapieerfolg erzielt werden und eine Verbesserung mit Reduktion der Kontraktur konnte in 59% der Fälle erreicht werden [89]. In unserem Patientenkollektiv wurde kein Patient mit einer weiteren Injektion an demselben Gelenk behandelt.

In einem 5-Jahres-Follow-up berichten Hwee et al. [90] über die Ergebnisse von 113 Patienten fünf Jahre nach erfolgter Collagenasetherapie. Bei 75 Prozent der behandelten Gelenke lag eine vollständige Korrektur der prätherapeutischen Kontraktur vor. Eine Verbesserung des Ausgangsbefundes lag in 23% der Fälle vor. Die Therapieversager liegen bei zwei Prozent und in 12 Prozent der Fälle kam es zu einem Rezidiv mit einer Kontrakturprogression von 20 Grad oder mehr im Zeitraum

von fünf Jahren nach der Therapie. Diese Erfolgsraten sind vergleichbar mit den Ergebnissen operativer Verfahren [90].

Mit der Therapie kombinierter Kontrakturen von MCP-Gelenk und PIP-Gelenk mit Collagenaseinjektion befassen sich Grandizio et al. [91]. Sie sehen einen Kostenvorteil, wenn an einem Strahl das betroffene MCP-Gelenk und PIP-Gelenk in einer Sitzung behandelt wird. Mit einer von der Standarddosierung abweichenden auf 30ml erhöhten Injektionsdosis haben sie bei 31 Patienten 34 Strahlen behandelt. Die durchschnittliche Kontraktur an den MCP-Gelenken betrug 50° und 53° an den PIP-Gelenken. In 65 Prozent der Fälle betreffend das MCP-Gelenk konnte ein therapeutischer Erfolg mit einer Korrektur auf 0° bis maximal 5° erzielt werden. Bei den PIP-Gelenken lag die Erfolgsrate bei 38 Prozent. In 24 Prozent der Fälle kam es zu Haurissen. Die Komplikationsrate ist vergleichbar mit der von einzeln durchgeführten Injektionen. Gegen den Herstellerempfehlungen scheint eine Injektion an zwei betroffenen Gelenken an einem Strahl in einer Sitzung möglich zu sein [91].

Eine Studie mit 51 eingeschlossenen Patienten befasst sich mit der wiederholten Injektion von Collagenase in kurzen Abständen nach Rezidiven bei vorausgegangener Collagenasetherapie [92]. Als Rezidiv wurde eine Kontrakturprogression von 20° angesehen. Es wurden maximal 3 Collagenaseinjektionen mit einem zeitlichen Abstand von ca. einem Monat durchgeführt. In 69% der Fälle wurde eine Injektion durchgeführt. Bei 24% der behandelten Gelenken mussten zwei Injektionen erfolgen und in 8 % der Fälle wurde drei Mal Collagenase injiziert. Bei 75 % der behandelten Gelenken kam es zu einem Therapieerfolg mit einer Reduktion der Kontraktur auf 5° oder weniger. Bei 86 % der Patienten konnte Kontraktureduktion von 20° oder mehr erzielt werden. Die Komplikationsraten sind vergleichbar mit denen vorausgegangener Studien. Bei

einem Patienten war eine ligamentäre Verletzung zu beklagen [92]. Diese Studie zeigt, dass die Collagenaseinjektion als sicheres Verfahren zur Behandlung von Rezidivkontrakturen beim Morbus Dupuytren angesehen werden kann [92].

Zwei Studien vergleichen die direkten Ergebnisse der Collagenaseinjektion mit den Ergebnissen der perkutanen Nadelfasziotomie zur Therapie des Morbus Dupuytren. Aus den U.S.A. liegt eine Studie von Nydick et al. vor in der 29 Patienten eine Collagenaseinjektion erhielten und 30 Patienten mit perkutaner Nadelfasziotomie behandelt wurden. Nach drei Monaten zeigen beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse [93]. In Schweden behandelten Strömberg et al. 69 Patienten mit Collagenase und 71 mit perkutaner Nadelfasziotomie. Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigten die Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied [94]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse bei zwei völlig unterschiedlichen Verfahren. Die perkutane Nadelfasziotomie ist ein rein mechanisches Verfahren, wobei der Kontrakturstrang mit der scharfen Kanülenspitze perforiert und durchtrennt wird. Bei der Collagenaseinjektion kommt es zu einer enzymatischen Lyse des Stranges und Umbau des Gewebes. Studien mit einem längeren Nachbeobachtungszeitrahmen müssen untersuchen, ob die enzymatische Lyse mit dem Gewebeumbau langfristig vor oder Nachteile bezüglich der Rezidivrate gegenüber dem rein mechanischen Verfahren der PNF bringt.

In einer Studie von Strömberg et al. werden Dupuytrenstränge nach der Strangzerreißung bei vorausgegangener Collagenaseinjektion oder Nadelfasziotomie sonographisch untersucht [95]. Weder bezüglich der Abstandsdifferenz der rupturierten Stränge, noch der Morphologie der Stränge können signifikante Unterschiede ausgemacht werden. Auch die klinischen Ergebnisse fallen ähnlich aus [95]. Diese Studie gibt den Anhalt, dass die Collagenaseinjektion und die

Nadelfasziotomie trotz völlig unterschiedlicher Wirkweisen zumindest sonomorphologisch vergleichbare Ergebnisse erzielen [95].

Vollbach et al. aus Deutschland vergleichen in ihrer Studie 13 Patienten die sich einer partiellen Aponeurektomie unterzogen haben mit 14 Patienten die mit Collagenase therapiert wurden hinsichtlich der funktionellen Ergebnisse und Patientenzufriedenheit [96]. Im Vergleich zur partiellen Aponeurektomie kam es bei der Collagenasebehandlung zu einer leicht erhöhten Rezidivrate. Die Patientenzufriedenheit war trotz der funktionell etwas schlechteren Ergebnisse in der Gruppe der mit Collagenase behandelten Patienten höher. Dies wird auf die schnellere Rehabilitation und geringere Belastung zurückgeführt [96].

#### **5.4. Gesundheitsökonomische Aspekte**

Seit der Einführung der Collagenasetherapie zur Behandlung des Morbus Dupuytren wurden international zahlreichen Studien zu diesem Thema veröffentlicht, was das große Interesse an diesem Therapieverfahren in vielen Ländern belegt. Eine Beschreibung über das veränderte Behandlungsverhalten US-amerikanischer Ärzte bei der Auswahl ihrer Therapierverfahren zur Behandlung des Morbus Dupuytren legen Zhao et al. [97] vor, die die Situation sechs Jahre nach der Einführung der Collagenasebehandlung in den U.S.A. untersuchten. Im Jahr 2007 lag der prozentuale Anteil der an Morbus Dupuytren erkrankten Patienten die mit einem minimalinvasiven Verfahren (Collagenaseinjektion oder perkutane Nadelfasziotomie) behandelt wurden bei gerade einmal 14%. Im Jahr 2013 lag der Anteil der Patienten die mit einem minimalinvasiven Verfahren behandelt wurden bei 39%. Auffallend ist, dass sich insgesamt mehr Patienten dazu entschlossen haben, sich auf Grund einer Dupuytren'schen Kontraktur einer Therapie zu unterziehen. Bei den absoluten Zahlen kam es zu einem Anstieg der Collagenaseinjektionen. Die OP-Zahlen zeigten sich rückläufig. Die Anzahl der durchgeführten perkutanen Nadelfasziotomien war

stabil [97]. An der Abteilung für Handchirurgie an unserer Klinik wurden in den ersten 12 Monaten nach der Markteinführung von Xiapex® in Deutschland 43 Injektionen mit Collagenase und 26 partielle Aponeurektomien zur Behandlung Dupuytren'scher Kontrakturen durchgeführt. In weiteren 20 Monaten in denen wir Patienten mit Xiapex® behandelten und in unsere Studie eingeschlossen haben, musste das Medikament über die Auslandsapothekendeckung des Klinikums bezogen werden, da ein Jahr nach der Markteinführung vom Hersteller der Vertrieb am deutschen Markt eingestellt worden war. Der gemeinsame Bundesausschuss hatte nach der Markteinführung im Vorjahr eine negative Entscheidung gefällt, woraufhin die Firma Pfizer verzichtet in Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen einzutreten [107]. Die Patienten mussten von nun an vor der Behandlung einen Antrag auf Kostenübernahme bei der jeweiligen Krankenkasse stellen. In den weiteren 20 Monaten wurden noch 44 Injektionen mit Collagenase und 38 partielle Aponeurektomien durchgeführt. Nachdem das Medikament in Deutschland vom Markt genommen worden war sank der Anteil der Patienten die sich für eine Collagenasetherapie zur Behandlung ihrer Dupuytren'schen Kontraktur entscheiden von 62% in den ersten zwölf Monaten nach Markteinführung auf 54%. In den beiden Vergleichszeiträumen zeigt sich zudem eine generelle Abnahme der Patienten die sich einer Behandlung unterziehen. Ließen sich in den ersten zwölf Monaten noch durchschnittlich 5,75 Patienten pro Monat auf Grund einer Dupuytren'schen Kontraktur an unserer Klinik behandeln, so waren es danach durchschnittlich nur noch 4,1 Patienten pro Monat. Dies stellt einen Rückgang von ca. 29% dar und lässt darauf schließen, dass ein leichter Zugang zu einem minimalinvasiven Verfahren dazu führt, dass sich Patienten eher einer Therapie unterziehen. Die perkutane Nadelfasziotomie wurde an diesem Zeitpunkt zur in unserer Abteilung nicht angeboten. [60]

Aus Großbritannien berichten Autoren über gesundheitsökonomische Aspekte [98]. Sie vergleichen in ihren Studien die Aponeurektomie mit der Collagenasebehandlung. Mehta vergleicht im Jahr 2014 zwei Gruppen mit jeweils 20 Patienten, wobei die eine Gruppe operiert wurde und die andere Gruppe eine Collagenasebehandlung erhielt. Den Berechnungen nach liegt der Kostenvorteil für die Collagenasebehandlung bei 5000 britischen Pfund [98]. Povlsen vergleicht die Verweildauer im Klinikum, die Anzahl der Nachsorgetermine, die Dauer der Wundheilung und die Rückkehr zum alltäglichen Leben in zwei Patientengruppen die jeweils operativ mit einer partiellen Aponeurektomie oder minimalinvasiv mit einer Collagenaseinjektion behandelt wurden [99]. Die Untersuchung zeigt, dass in der Gruppe der Patienten, die mit der Collagenase behandelt wurden weniger Nachsorgetermine, eine signifikant kürzere stationäre Verweildauer, eine raschere Wundheilung und eine frühere Rückkehr zum alltäglichen Leben vorliegt [99]. Diese Schlussfolgerungen erscheinen richtig für Situationen in denen nur ein Strahl mit einer Injektion therapiert wird. Liegen Kontrakturen mehrerer Strahlen oder Gelenken an einer Hand vor, so könnten die ökonomische Vorteile der Collagenasebehandlung gegenüber der Aponeurektomie wieder verschwinden, wenn jedes Gelenk und jeder Strahl mit einer einzelnen Injektion in einer einzelnen Sitzung therapiert wird und somit multiple Injektionen und Sitzungen erforderlich werden.

Gaston et al. zeigen in einer Studie mit 714 eingeschlossenen Patienten, dass eine Therapie mit multiplen Injektionen zur Behandlung mehrerer betroffener Gelenke bzw. Strahlen in einer Sitzung möglich ist. Es liegt laut den Studienautoren kein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen vor [100]. Ein Fallbericht von Gajendran et al. weist bei einem Patienten, der über einen Zeitraum von vier Jahren mit 15 Injektionen auf Grund seines Morbus Dupuytren behandelt worden war, ebenfalls keine schwerwiegenden Komplikationen aus [101].



## 5.5. Nachbehandlung

Bezüglich der Nachbehandlung des Morbus Dupuytren liegt eine Meta-Analyse von Samargandi et al. vor, die den Nutzen von postoperativen Nachtextensionsschienen zur Nachbehandlung des Morbus Dupuytren untersucht hat [102]. Verglichen mit Patienten die keine Nachtextensionsschiene erhalten haben, scheinen nach Auswertung der Literatur keine signifikanten Unterschiede bezüglich den Bewegungsgraden in den Fingergelenken oder den Rezidivraten vorzuliegen [102]. Die Auswirkungen auf die Therapieergebnisse von Nachtextensionsschienen zur Behandlung des Morbus Dupuytren nach minimalinvasiven Verfahren wie der perkutanen Nadelfasziotomie oder Collagenasetherapie wurden nicht untersucht. Als nicht invasives Therapieverfahren muss noch die Strahlentherapie mit Röntgenstrahlen erwähnt werden. Dieser Verfahren kann entweder alleine oder ergänzend zu anderen Verfahren angewendet werden. Eine Meta-Analyse von Kadhum et al. [5] zeigt bei 770 untersuchten Händen, bei denen eine Dupuytren'sche Kontraktur vorliegt und welche im Tubiana Stadium 0-1 mit 30gy Dosis bestrahlt wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse. In 0 bis 56 % der Fälle kam es zu einer Verbesserung der Symptome, in 14 bis 98% der Fälle blieben die Befunde unverändert und in 2 bis 86 % der Fälle kam es im Verlauf zu einer Progression der Erkrankung. Alle progredient verlaufenden Fälle konnte im Verlauf komplikationslos einem operativen Verfahren unterzogen werden. Durch die Bestrahlung selbst war es zu keinen Komplikationen gekommen. Als primären Ansatz zur Behandlung des Morbus Dupuytren sehen die Autoren die Strahlentherapie nicht geeignet. Weitere Untersuchungen, ob eine Bestrahlung posttherapeutisch nach anderen Verfahren einen positiven Einfluss, zum Beispiel durch eine Verringerung der Rezidivrate, auf die Erkrankung ausüben kann, müssen erst erforscht werden [5].

Radiologisch kann durch MRT Bildgebung eine Quantifizierung des

Dupuytrogewebe erfolgen. Das erkrankte Gewebe zeigt eine veränderte T2-Signalintensität. Dies wurde von Banks et al. untersucht, die zehn an Morbus Dupuytren erkrankte Patienten vor und nach strahlentherapeutischer Behandlung einer kernspintomographischen Bildgebung unterzogen haben, wobei sich das mittlere Strangvolumen von 1,5 auf 1,2 Kubikzentimeter reduziert zeigte. Die Untersuchung scheint zur Volumenbestimmung jedoch besser geeignet zu sein als zur Bestimmung der Krankheitsaktivität [103].

## **5.6. Auswahl des richtigen Therapieverfahrens**

Der Morbus Dupuytren kann sich in seiner Form und Ausprägung, so wie dem Krankheitsverlauf sehr unterschiedlich präsentieren. Viele verschiedene Therapieverfahren stehen zur Verfügung. Welches Verfahren bei welchem Krankheitsstadium angewandt wird ist sehr von den Vorlieben der behandelnden Ärzte abhängig. Eine Befragung von internationalen Experten auf dem Gebiet der Handchirurgie im Jahr 2017 zeigte, dass kein stringenter Konsens bezüglich der Therapieempfehlungen zur Behandlung des Morbus Dupuytren vorliegt [104]. In der Befragung von 36 Handchirurgen aus neun Ländern mit einer durchschnittlichen Berufserfahrung von 17 Jahren wurde versucht an Hand von 16 Fallbeispielen einheitliche Therapieempfehlungen zu erarbeiten. Die zu berücksichtigenden Faktoren waren die Strangdicke, der Kontrakturgrad, das Patientenalter und die betroffenen Gelenke. In wenigen Punkten zeigte sich Konsens. Bei einer Kontraktur von über 70°, mit einem deutlich tastbaren Strang betreffend das MCP- und PIP-Gelenk wurde von den erfahreneren Ärzten mehrheitlich eine operative Herangehensweise bevorzugt. Die Collagenaseinjektion wird eher von erfahrenen Ärzten bevorzugt. Bei dem Vorliegen eines dicken tastbaren Stranges wird die Nadelfasziotomie als geeignetes Therapieverfahren angesehen [104]. Diese Befragung zeigt, dass derzeit international noch keine einheitliche Meinung zur

Auswahl eines Therapieverfahrens zur Behandlung der verschiedenen Ausprägungen des Morbus Dupuytren besteht.

## **6. Zusammenfassung**

### **6.1. Zusammenfassung**

Unsere im Jahr 2017 veröffentlichte Anwendungsbeobachtung befasst sich mit der Injektion von mikrobiellen Collagenasen aus *Clostridium histolyticum* zur Therapie der Morbus Dupuytren. Es ist die erste Veröffentlichung aus Deutschland, in der eine größere Anzahl an Patienten nach erfolgter Collagenasetherapie über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde. Die ausführliche Dokumentation hinsichtlich der behandelten Patienten, der Ergebnisse und den Komplikationen bzw.

Nebenwirkungen erlaubt einen Vergleich mit den vielen veröffentlichten Studien anderer Studiengruppen aus anderen Ländern. Unsere Arbeit zeigt bei ausgeprägten Kontrakturgraden am MCP-Gelenk und bei ausgeprägten Kontrakturgraden betreffend kombinierte Kontrakturen von MCP- und PIP-Gelenken gute Therapieerfolge mit einer singulären Injektion von Collagenase. Die erhöhte Rezidivrate nach sechs Monaten bei der Therapie von fortgeschrittenen Kontrakturen isoliert vorliegender Kontrakturen des PIP-Gelenkes zeigt sich im Einklang mit den Ergebnissen der internationalen Literatur. In den internationalen Studien wurde selten über schwerwiegende Komplikationen berichtet. Hier ist positiv hervorzuheben, dass es in unserem Patientenkollektiv zu keinen schwerwiegenden Komplikationen kam. Wir folgern Schluss, dass die Injektion von mikrobiellen Kollagenasen bei ausgewählten Indikationen und Wunsch der Patienten zur Behandlung mit diesem Verfahren eine effektive und komplikationsarme Therapieoption darstellt. Nach der Rücknahme der Collagenase vom deutschen Markt zeigte sich die Anzahl der mit Collagenase behandelten Patienten an unserer

Klinik rückläufig, wobei sich durch den zunehmenden Wegfall dieses Therapieverfahrens generell weniger Patienten an unserer Klinik auf Grund einer Dupuytren'schen Kontraktur behandeln ließen. [60]

## **6.2. Ausblick:**

Die Effektivität und Sicherheit der verschiedenen Therapieverfahren zur Behandlung des Morbus Dupuytren ist weiterhin Gegenstand der internationalen Forschung. Dies belegen zum Beispiel geplante Studien wie die DETECT Studie von Räisänen et al. [105] die prospektiv, randomisiert, kontrolliert die Effektivität und Kosten der partiellen Fasziektomie, Collagenaseinktion und perkutanen Nadelfasziotomie auf kurze und lange Sicht untersuchen und direkt gegenüberstellen wollen, um eventuell in Zukunft einheitlichere Behandlungsstrategien zur Therapie dieser häufigen Erkrankung vorgeben zu können [105].

## 7. Literaturverzeichnis

1. Belusa L, Selzer AM, Partecke BD. [Description of Dupuytren disease by the Basel physician and anatomist Felix Plater in 1614]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1995; 27: 272-275
2. Volkmer E, Pototschnig A, Spanholtz T et al. Minimal-invasive Verfahren zur Behandlung des Morbus Dupuytren. *Obere Extremität* 2013; 8: 205-211
3. Spanholtz T, Holzbach T, Wallmichrath J et al. Treatment of Dupuytren's contracture by means of injectable collagenase: first clinical experiences. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefässe: Organ der V* 2011; 43: 275-280
4. Glicenstein J. [Dupuytren's disease - the story of an eponym]. *Chir Main* 2012; 31: 107-112
5. Kadhum M, Smock E, Khan A et al. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2017; 42: 689-692
6. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC et al. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *The Journal of hand surgery* 1996; 21: 490-495
7. Moll K-J, Moll M. *Anatomie*; 18. Aufl. In: München, Jena: Urban & Fischer Verlag; 2006
8. Hirt B, Seyhan H, Wagner M et al. *Anatomie und Biomechanik der Hand*: Georg Thieme Verlag; 2014
9. Leithgöb O, Windisch G, Grechenig W et al. Morbus Dupuytren—Historische Entwicklung und klinische Anatomie Dupuytren's disease—History and clinical anatomy. *European Surgery* 2002; 34: 87-89
10. Grapow M. Die Anatomie und physiologische Bedeutung der Palmaraponeurose. *Arch Anat Physiol* 1887; 143: 2-3
11. Stecco C, Macchi V, Barbieri A et al. Hand fasciae innervation: The palmar aponeurosis. *Clinical Anatomy* 2018, DOI:

12. Macey AR, Thomas R. "The Serpentine Zone": A Surgeon's Guide to the Surface Anatomy of the Digital Neurovascular Spiral in Dupuytren's Contracture. *Journal of hand and microsurgery* 2018; 10: 054-056
13. Thurston A. Dupuytren's disease or Cooper's contracture?: Kenneth Fitzpatrick Russell memorial lecture. *ANZ journal of surgery* 2003; 73: 529-535
14. Bruner JM. The zig-zag volar-digital incision for flexor-tendon surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1967; 40: 571-574
15. Tubiana R. Limited and extensive operations in Dupuytren's contracture. *Surgical Clinics of North America* 1964; 44: 1071-1080
16. Saboeiro AP, Porkorny J, Shehadi SI et al. Racial distribution of Dupuytren's disease in Department of Veterans Affairs patients. *Plastic and reconstructive surgery* 2000; 106: 71-75
17. Lanting R, Broekstra DC, Werker PM et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Dupuytren disease in the general population of Western countries. *Plastic and reconstructive surgery* 2014; 133: 593-603
18. Hindocha S, McGrouther DA, Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. *Hand* 2009; 4: 256-269
19. Degreef I, De Smet L. A high prevalence of Dupuytren's disease in Flanders. *Acta Orthopædica Belgica* 2010; 76: 316
20. Zerajic D, Finsen V. Dupuytren's disease in Bosnia and Herzegovina. An epidemiological study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 10
21. Mikkelsen OA. The prevalence of Dupuytren's disease in Norway. A study in a representative population sample of the municipality of Haugesund. *Acta chirurgica Scandinavica* 1972; 138: 695-700
22. DiBenedetti DB, Nguyen D, Zografos L et al. Prevalence, incidence, and treatments of Dupuytren's disease in the United States: results from a population-based study. *Hand* 2011; 6: 149-158
23. Parra EJ, Marcini A, Akey J et al. Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. *The American Journal of Human Genetics* 1998; 63: 1839-1851
24. Jin W, Xu S, Wang H et al. Genome-wide detection of natural selection in African Americans pre- and post-admixture. *Genome research* 2012; 22: 519-527

25. Logan A, Mason G, Dias J et al. Can rock climbing lead to Dupuytren's disease? *British journal of sports medicine* 2005; 39: 639-644
26. Descatha A, Jauffret P, Chastang J-F et al. Should we consider Dupuytren's contracture as work-related? A review and meta-analysis of an old debate. *BMC musculoskeletal disorders* 2011; 12: 96
27. Haines A, Levis C, Goldsmith CH et al. Dupuytren's contracture and handwork: A case-control study. *American journal of industrial medicine* 2017; 60: 724-733
28. Huang C, Ogawa R. Fibroproliferative disorders and their mechanobiology. *Connective tissue research* 2012; 53: 187-196
29. Broekstra DC, Groen H, Molenkamp S et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Strength and Consistency of the Associations between Dupuytren Disease and Diabetes Mellitus, Liver Disease, and Epilepsy. *Plastic and reconstructive surgery* 2018; 141: 367
30. Millesi H. Dupuytren-Kontraktur. In *Plastische Chirurgie*: Springer; 2009:83-111
31. Akhavan M, McMurtrie A, Webb M et al. A review of the classification of Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2015; 40: 155-165
32. Michou L, Lermusiaux J-L, Teyssedou J-P et al. Genetics of Dupuytren's disease. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 7-12
33. Black EM, Blazar PE. Dupuytren disease: an evolving understanding of an age-old disease. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2011; 19: 746-757
34. Türker T, Murphy E, Kaufman CL et al. Response of dupuytren fibroblasts to different oxygen environments. *The Journal of hand surgery* 2013; 38: 2365-2369
35. Castella LF, Gabbiani G, McCulloch CA et al. Regulation of myofibroblast activities: calcium pulls some strings behind the scene. *Experimental cell research* 2010; 316: 2390-2401
36. Viji Babu PK, Rianna C, Belge G et al. Mechanical and migratory properties of normal, scar, and Dupuytren's fibroblasts. *Journal of Molecular Recognition* 2018, DOI: e2719

37. Krause C, Kloen P. Concurrent inhibition of TGF- $\beta$  and mitogen driven signaling cascades in Dupuytren's disease—Non-surgical treatment strategies from a signaling point of view. *Medical hypotheses* 2012; 78: 385-388
38. Ratkaj I, Bujak M, Jurišić D et al. Microarray analysis of Dupuytren's disease cells: the profibrogenic role of the TGF- $\beta$  inducible p38 MAPK pathway. *Cellular physiology and biochemistry* 2012; 30: 927-942
39. ten Dam E-JP, van Beuge MM, Bank RA et al. Further evidence of the involvement of the Wnt signaling pathway in Dupuytren's disease. *Journal of cell communication and signaling* 2016; 10: 33-40
40. Dolmans GH, Werker PM, Hennies HC et al. Wnt signaling and Dupuytren's disease. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 307-317
41. Ng M, Thakkar D, Southam L et al. A genome-wide association study of Dupuytren disease reveals 17 additional variants implicated in fibrosis. *The American Journal of Human Genetics* 2017; 101: 417-427
42. Takase F, Mifune Y, Inui A et al. Association of advanced glycation end products in Dupuytren disease. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2018; 13: 143
43. Wilkinson JM, Davidson RK, Swingler TE et al. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2012; 1822: 897-905
44. Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K et al. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's contracture. *Arthritis research & therapy* 2015; 17: 144
45. Verhoekx JS, Beckett KS, Bisson MA et al. The mechanical environment in dupuytren's contracture determines cell contractility and associated MMP-mediated matrix remodeling. *Journal of Orthopaedic Research* 2013; 31: 328-334
46. Luck JV. Dupuytren's contracture: a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. *JBJS* 1959; 41: 635-664
47. Lam W, Rawlins J, Karoo R et al. Re-visiting Luck's classification: a histological analysis of Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2010; 35: 312-317



48. Tubiana R, Michon J, Thomine J. Scheme for the assessment of deformities in Dupuytren's disease. *Surgical Clinics of North America* 1968; 48: 979-984
49. Hueston J. Table top test. *The Medical journal of Australia* 1976; 2: 189-190
50. Kim S, Lautenbach M, Millrose M et al. Morbus Dupuytren. *Obere Extremität* 2013; 8: 198-204
51. Millesi H, Dupuytren-Kontraktur I. Nigst H., Buck-Gramcko D., Millesi H.(Eds.), *Handchirurgie. Allgemeines, Wahloperationen, Vol. 1.* In: Thieme, Stuttgart; 1981
52. Eaton C. Percutaneous fasciotomy for Dupuytren's contracture. *The Journal of hand surgery* 2011; 36: 910-915
53. Van Rijssen AL, Ter Linden H, Werker PM. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. *Plastic and reconstructive surgery* 2012; 129: 469-477
54. Pess GM, Pess RM, Pess RA. Results of needle aponeurotomy for Dupuytren contracture in over 1,000 fingers. *The Journal of hand surgery* 2012; 37: 651-656
55. Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as a nonoperative treatment for Dupuytren's disease. *Drug Delivery* 1996; 3: 35-40
56. Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *The Journal of hand surgery* 2000; 25: 629-636
57. Peimer C, Wilbrand S, Gerber R et al. Safety and tolerability of collagenase *Clostridium histolyticum* and fasciectomy for Dupuytren's contracture. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2015; 40: 141-149
58. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al. Injectable collagenase *clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 968-979
59. Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. *The Journal of hand surgery* 2010; 35: 534-539. e531
60. Pototschnig A, Volkmer E, Giunta RE. Therapie des Morbus Dupuytren mit Injektion von Kollagenase in Deutschland–Ergebnisse und Komplikationen an 110 Gelenken. *Handchirurgie· Mikrochirurgie· Plastische Chirurgie* 2017; 49: 154-161

61. Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P et al. Anesthesia for collagenase clostridium histolyticum injection in patients with dupuytren disease: A cohort analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2018, DOI:
62. Nordenskjöld J, Waldén M, Kjellin A et al. Benefit of Local Anesthesia in Reducing Pain during Collagenase Injection for Dupuytren's Contracture. *Plastic and reconstructive surgery* 2017; 140: 565-569
63. Felici N, Marcoccio I, Giunta R et al. Dupuytren contracture recurrence project: reaching consensus on a definition of recurrence. *Handchirurgie· Mikrochirurgie· Plastische Chirurgie* 2014; 46: 350-354
64. Kan HJ, Verrijp FW, Hovius SE et al. Recurrence of Dupuytren's contracture: A consensus-based definition. *PloS one* 2017; 12: e0164849
65. Knobloch K, Kraemer R, Papst S et al. German version of the brief Michigan Hand Outcomes Questionnaire: implications for early quality of life following collagenase injection in dupuytren contracture. *Plastic and reconstructive surgery* 2012; 129: 886e-887e
66. Waljee JF, Kim HM, Burns PB et al. Development of a brief, 12-item version of the Michigan Hand Questionnaire. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; 128: 208
67. Hallock GG. Skin laceration as a serious adverse sequela of injectable collagenase for Dupuytren contracture. *Plastic and reconstructive surgery* 2012; 129: 205e-206e
68. Knobloch K, Vogt PM. Beware of the small finger and/or the proximal interphalangeal joint? Skin lacerations following collagenase injection in dupuytren contracture. *Plastic and reconstructive surgery* 2012; 130: 202e-204e
69. Spiers J, Ullah A, Dias J. Vascular complication after collagenase injection and manipulation for Dupuytren's contracture. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2014; 39: 554-556
70. Sanjuan-Cervero R, Carrera-Hueso FJ, Oliver-Mengual S et al. Skin Laceration in Collagenase Clostridium histolyticum Treatment for Dupuytren's Contracture. *Orthopaedic Nursing* 2018; 37: 144-153

71. Rozen WM, Edirisinghe Y, Crock J. Late complications of clinical *Clostridium histolyticum* collagenase use in Dupuytren's disease. *PLoS One* 2012; 7: e43406
72. King IC, Belcher HJ. Cold intolerance following collagenase *clostridium histolyticum* treatment for Dupuytren contracture. *Journal of Hand Surgery* 2014; 39: 808-809
73. Hay D, Louie D, Earp B et al. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiaflex). *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2014; 39: 463-465
74. Wozniczka J, Canepa C, Mirarchi A et al. Complications Following Collagenase Treatment for Dupuytren Contracture. *Hand* 2017; 12: NP148-NP151
75. Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P et al. Adverse effects of collagenase in the treatment of Dupuytren disease: a systematic review. *BioDrugs* 2017; 31: 105-115
76. Krefter C, Marks M, Hensler S et al. Complications after treating Dupuytren's disease. A systematic literature review. *Hand surgery and rehabilitation* 2017; 36: 322-329
77. Alberton F, Corain M, Garofano A et al. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: report of 40 cases. *Musculoskeletal surgery* 2014; 98: 225-232
78. Warwick D, Arner M, Pajardi G et al. Collagenase *Clostridium histolyticum* in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2015; 40: 124-132
79. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N et al. Efficacy and safety of collagenase *clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: short-term results from 2 open-label studies. *The Journal of hand surgery* 2013; 38: 2-11
80. Binter A, Neuwirth M, Rab M. Treatment of Dupuytren's disease with collagenase-a 1-year follow-up of 37 patients. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefässe: Organ der V* 2014; 46: 355-360

81. Arora R, Kaiser P, Kastenberger T-J et al. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum* as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *Operative Orthopädie und Traumatologie* 2016; 28: 30-37
82. Sanjuán-Cerveró R, Vazquez-Ferreiro P, Gómez-Herrero D et al. One year follow-up after treatment with CCH for Dupuytren's contracture: A prospective view. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)* 2018; 62: 448-457
83. Sood A, Therattil PJ, Paik AM et al. Treatment of Dupuytren disease with injectable collagenase in a veteran population: a case series at the department of veterans affairs new jersey health care system. *Eplasty* 2014; 14
84. Peimer CA, Blazar P, Coleman S et al. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase *Clostridium histolyticum* (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-year data. *The Journal of hand surgery* 2015; 40: 1597-1605
85. Lauritzson A, Atroshi I. Collagenase injections for Dupuytren's disease: prospective cohort study assessing 2-year treatment effect durability. *BMJ open* 2017; 7: e012943
86. Van Beeck A, Van den Broek M, Michielsen M et al. Efficacy and safety of collagenase treatment for Dupuytren's disease: 2-year follow-up results. *Hand Surgery and Rehabilitation* 2017; 36: 346-349
87. Skirven TM, Bachoura A, Jacoby SM et al. The effect of a therapy protocol for increasing correction of severely contracted proximal interphalangeal joints caused by Dupuytren disease and treated with collagenase injection. *The Journal of hand surgery* 2013; 38: 684-689
88. Hayton MJ, Bayat A, Chapman DS et al. Isolated and spontaneous correction of proximal interphalangeal joint contractures in Dupuytren's disease: an exploratory analysis of the efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum*. *Clinical drug investigation* 2013; 33: 905-912
89. Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P et al. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in the treatment of proximal interphalangeal joints in Dupuytren contracture: combined analysis of 4 phase 3 clinical trials. *The Journal of hand surgery* 2015; 40: 975-983

90. Hwee YK, Park D, Vinas M et al. Outcome of Dupuytren Contractures After Collagenase Clostridium Histolyticum Injection: A Single-institution Experience. *Annals of plastic surgery* 2017; 79: 145-148
91. Grandizio LC, Akoon A, Heimbach J et al. The Use of Residual Collagenase for Single Digits With Multiple-Joint Dupuytren Contractures. *The Journal of hand surgery* 2017; 42: 472. e471-472. e476
92. Bear BJ, Peimer CA, Kaplan FTD et al. Treatment of recurrent Dupuytren contracture in joints previously effectively treated with collagenase Clostridium histolyticum. *The Journal of hand surgery* 2017; 42: 391. e391-391. e398
93. Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ et al. A comparison of percutaneous needle fasciotomy and collagenase injection for Dupuytren disease. *The Journal of hand surgery* 2013; 38: 2377-2380
94. Strömberg J, Ibsen-Sörensen A, Fridén J. Comparison of treatment outcome after collagenase and needle fasciotomy for Dupuytren contracture: a randomized, single-blinded, clinical trial with a 1-year follow-up. *The Journal of hand surgery* 2016; 41: 873-880
95. Strömberg J, Vanek P, Fridén J et al. Ultrasonographic examination of the ruptured cord after collagenase treatment or needle fasciotomy for Dupuytren's contracture. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 2017; 42: 683-688
96. Vollbach F, Walle L, Fansa H. Dupuytren's disease-patient satisfaction and functional results one year after partial fasciectomy and injection of collagenase. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefässe: Organ der V* 2013; 45: 258-264
97. Zhao JZ, Hadley S, Floyd E et al. The impact of collagenase Clostridium histolyticum introduction on Dupuytren treatment patterns in the United States. *The Journal of hand surgery* 2016; 41: 963-968
98. Mehta S, Belcher H. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2014; 67: 368-372

99. Povlsen B, Shields AM, Bhabra GS. Resource utilisation associated with single digit Dupuytren's contracture treated with either surgery or injection of collagenase clostridium histolyticum. *Hand Surgery* 2014; 19: 205-209
100. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM et al. The efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for 2 Dupuytren contractures in the same hand: a prospective, multicenter study. *The Journal of hand surgery* 2015; 40: 1963-1971
101. Gajendran VK, Hentz V, Kenney D et al. Multiple collagenase injections are safe for treatment of Dupuytren's contractures. *Orthopedics* 2014; 37: e657-e660
102. Samargandi OA, Alyouha S, Larouche P et al. Night Orthosis After Surgical Correction of Dupuytren Contractures: A Systematic Review. *The Journal of hand surgery* 2017; 42: 839. e831-839. e810
103. Banks JS, Wolfson AH, Subhawong TK. T2 signal intensity as an imaging biomarker for patients with superficial Fibromatoses of the hands (Dupuytren's disease) and feet (Ledderhose disease) undergoing definitive electron beam irradiation. *Skeletal radiology* 2018; 47: 243-251
104. McMillan C, Yeung C, Binhammer P. Variation in treatment recommendations for Dupuytren Disease. *The Journal of hand surgery* 2017; 42: 963-970. e966
105. Räsänen MP, Karjalainen T, Göransson H et al. DupuytrEn Treatment EffeCtiveness Trial (DETECT): a protocol for prospective, randomised, controlled, outcome assessor-blinded, three-armed parallel 1: 1: 1, multicentre trial comparing the effectiveness and cost of collagenase clostridium histolyticum, percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy as short-term and long-term treatment strategies in Dupuytren's contracture. *BMJ open* 2018; 8: e019054
106. "Xiapex, INN- collagenase clostridium histolyticum" aufgerufen am 03.02.2019, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xiapex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xiapex-epar-product-information_de.pdf)
107. Rüggeberg J. OP statt Spritze – Pfizer nimmt Xiapex vom Markt. *Passion Chirurgie*. 2012 September; 2(09): Artikel 04\_02.

## **8. Offenlegung:**

Herr Univ.-Prof. Dr. Riccardo E. Giunta hielt Vorträge für die Firma Pfizer und war Mitglied des Advisory Boards der Firma Pfizer (Berlin, Deutschland). Prof. Giunta ist Preisträger des von der Firma Pfizer ausgelobten Aspire Awards 2011.

## **9. Danksagung:**

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Riccardo E. Giunta, Direktor der Abteilung für Handchirurgie, Plastische Chirurgie und Ästhetische Chirurgie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München und ganz besonders bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Elias Volkmer für die langjährige gute Zusammenarbeit bedanken. Ohne die Geduld und die Ratschläge von Herrn Prof. Dr. Giunta und Herrn PD Dr. Volkmer hätte ich diese Dissertation nicht verfassen können. Weiterer Dank gilt der gesamten Belegschaft der Abteilung für Handchirurgie, Plastische Chirurgie und Ästhetische Chirurgie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, ohne deren Unterstützung die Studie nicht durchgeführt hätte werden können.

Bereits als Student wurde durch meinen Doktorvater mein wissenschaftliches Interesse geweckt und ich erhielt bereits als Doktorand eine außergewöhnliche Förderung. So hatte ich das Privileg Zwischenergebnisse der Dissertation auf mehreren Kongressen vorstellen zu dürfen und mich mit erfahrenen Kollegen austauschen zu können. Zudem konnten die Ergebnisse der Dissertation auch schon in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht werden. Auch dafür möchte ich mich bedanken.

Mein größter Dank gilt aber meiner Familie, die mir durch ihre großzügige Unterstützung das Medizinstudium und den erfolgreichen Studienabschluss überhaupt erst ermöglicht hat.



# Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand